

Synthese und Anwendung von Sulfonimiden

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Marcel Treskow
aus Köln

Chalmers reproservice, Göteborg

2010

Berichterstatter/in:

Priv.-Doz. Dr. R. Giernoth

Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung:

27.01.2010

Die vorliegende Arbeit entstand im Zeitraum von August 2007 bis September 2009 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter Anleitung von Herrn Privatdozenten Dr. Ralf Giernoth.

Danksagung

Von Herzen danke ich meinen Eltern, für ihre grenzenlose Unterstützung und Förderung, welche mir den Weg zu einer Promotion geebnet hat.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. Ralf Giernoth für die vielseitige Themenstellung und Betreuung seit meiner Diplomarbeit, für das in mich gesetzte Vertrauen und besonders für die mir überlassenen Freiheiten, ohne welche diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz danke ich vielfach für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit. Bei Herrn Prof. Dr. Albrecht Berkessel möchte ich für die zur Verfügungstellung des Laborplatzes und die hervorragende Ausstattung des Arbeitskreises bedanken.

Für die kritische Durchsicht dieser Arbeit bedanke ich mich herzlichst bei Dr. Dennis Bankmann, Katharina und Dr. Thomas Müller, Dr. Ilona Jurkiewicz und David Müller sowie bei Dr. Matthias Krumm und Dr. Eva Leitterstorf.

Dem Arbeitskreis Berkessel danke ich für die angenehme Atmosphäre und den starken Zusammenhalt untereinander.

Ein umfassender Dank gilt dem Arbeitskreis Giernoth, besonders meinen Laborkollegen Dr. Dennis Bankmann, Dr. Matthias Krumm und Sven Arenz für eine stets angenehme Arbeitsatmosphäre, für umfassende fachliche Diskussionen, eine hervorragende Zusammenarbeit und für die vielen gemeinsamen Aktivitäten über die Arbeit hinaus.

Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen bedanke ich mich bei Dr. Jörg Neudörfel. Dem Team der Werkstatt, besonders Herbert Hartmann, danke ich für eine erstklassige Betreuung die weit über das Selbstverständliche hinaus reichte.

Den Angestellten des Instituts danke ich für organisatorische und technische Hilfestellungen. Ganz besonders Frau Susanne Geuer, Herrn Sawar Aziz und Herrn Dietmar Rutsch möchte ich auf diesen Wege meinen Dank aussprechen. Herrn Christof Schmitz und Sawar Aziz danke ich zudem für die Betreuung der Analytik.

Meiner gesamten Familie und Verwandtschaft, allen voran Reiner und Nadine Treskow, Walter Heise und Frauke Voss-Heise, sowie allen Freunden, besonders Nils Humbert, Jana Assenmacher, Alexander Thiessen sowie Claudia und Simon Bach, danke ich für die unermessliche Unterstützung während dieser Arbeit und auf dem Weg hierhin.

*Gehe nicht, wohin der Weg führen mag,
sondern dorthin, wo kein Weg ist,
und hinterlasse eine Spur.*

– Jean Paul, 1763 - 1825
deutscher Schriftsteller

Für Gertrud...

*Das einzig Wichtige im Leben
sind die Spuren der Liebe,
die wir hinterlassen,
wenn wir gehen.*

– Albert Schweitzer

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	13
1.1	Synthese und Anwendung von Sulfonamiden	13
1.2	Synthese von Sulfonsäuren	14
1.3	Synthese von Sulfonimiden	16
1.4	Anwendung von Sulfonimiden	19
2	Einleitung	21
3	Kenntnisstand	23
3.1	Ionische Flüssigkeiten	23
3.2	Lösemittelinduzierte enantioselektive Katalyse	24
3.2.1	Molekulare Lösemittel	24
3.2.2	Ionische Lösemittel	26
3.3	Säurestärke von Brønstedtsäuren	28
3.4	Brønstedtsäuren in der asymmetrischen Organokatalyse	32
3.4.1	Anwendung chiraler Sulfonimide	35
3.5	Synthese aliphatischer Sulfonsäuren	36
3.6	Synthese von aromatischen Schwefelverbindungen	39
3.7	Synthese von Sulfonamiden und Imiden	43
3.7.1	Sulfonamide	43
3.7.2	Sulfonimide	43
4	Zielsetzung	47
5	Durchführung und Ergebnisse	51
5.1	Synthese von Sulfonamiden auf Basis von Aminosäuren	51
5.1.1	Aza-Baylis-Hillman-Reaktion in ionischen Flüssigkeiten auf Basis von Sulfonamiden	53
5.2	Synthese von aliphatischen Sulfonsäuren	56
5.2.1	Synthese von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen	56
5.2.2	Synthese chiraler Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen	61
5.3	Synthese von Sulfonimiden	69
5.3.1	Synthese aliphatischer Sulfonimide	69
5.3.2	Synthese aromatischer Sulfonimide	79
5.3.2.1	Syntheseversuch von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-BINBAM ausgehend von 1-Amino-2-naphthylsulfonsäure	79
5.3.2.2	Synthese von (<i>R</i>)-BINBAM ausgehend von (<i>R</i>)-BINOL	80
5.3.2.3	Synthese eines achiralen BINBAM-Äquivalentes	87
5.4	Anwendung von Sulfonimiden in der Brønstedtsäurekatalyse	88

6	Diskussion	95
6.1	Synthese und Anwendung von Sulfonimiden auf Basis von Aminosäuren .	95
6.1.1	Aza-Baylis-Hillman-Reaktion in ionischen Flüssigkeiten auf Basis von Sulfonamiden	98
6.2	Synthese von aliphatischen Sulfonsäuren	102
6.2.1	Synthese von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen	102
6.2.2	Synthese chiraler Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen	116
6.3	Synthese von Sulfonimiden	124
6.3.1	Synthese aliphatischer Sulfonimide	124
6.3.2	Synthese aromatischer Sulfonimide	131
6.3.2.1	Syntheseversuch von (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-BINBAM ausgehend von 1-Amino-2-naphthylsulfonsäure	131
6.3.2.2	Synthese von BINBAM ausgehend von BINOL	134
6.3.2.3	Synthese eines achiralen BINBAM-Äquivalentes	141
6.4	Anwendung von Sulfonimiden in der Brønstedsäurekatalyse	141
7	Ausblick	147
8	Experimenteller Teil	153
8.1	Monosulfonamide	157
8.1.1	<i>N</i> -(Trifluormethylsulfonyl)alanin	157
8.1.2	<i>N</i> -(Trifluormethylsulfonyl)alanin	158
8.1.3	<i>N</i> -(Trifluormethylsulfonyl)phenylalanin	159
8.1.4	<i>N</i> -(Trifluormethylsulfonyl)phenylalanin	160
8.1.5	[2228N]Tf- <i>L</i> -Phe-OH	161
8.1.6	[2228N]Tf- <i>L</i> -Ala-OH	162
8.1.7	Versuche zum Br ⁻ /OH ⁻ Austausch am Octyltriethylammoniumbromid	163
8.1.8	Darstellung von Octyltriethylammoniumhydroxid	164
8.2	Katalyse in ionischen Flüssigkeiten	165
8.2.1	<i>N</i> -(4-Brombenzyliden)-4-methyl-benzolsulfonamid	165
8.2.2	Darstellung des Aza-Baylis-Hilman Produktes	167
8.2.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aza-Baylis-Hilman Reaktion . .	168
8.3	Sulfonsäuren aus Halogenalkanen	171
8.3.1	Natriumbutan-1-sulfonat	171
8.3.2	Natriumchlormethansulfonat	172
8.3.3	Natriumchlormethansulfonat	173
8.3.4	Chlormethansulfonylchlorid	174
8.3.5	Chlormethansulfonylchlorid	174
8.3.6	Chlormethansulfonylchlorid	175
8.3.7	Chlormethansulfonylchlorid	176
8.3.8	Natriumbrommethansulfonat	177
8.3.9	178
8.3.10	Dinatriummethandisulfonat	179
8.3.11	Chlormethansulfonylchlorid	180
8.3.12	Methandisulfonsäure	181
8.3.13	Methandisulfonsäurechlorid	182

8.3.14	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexansulfonsäure	183
8.3.15	((<i>S</i>)-1-Chloroethyl)benzol	183
8.3.16	Natrium-(1 <i>S</i>)-1-phenylethylsulfonat	184
8.3.17	Natrium-(<i>S</i>)-1-phenylethylsulfonat	185
8.3.18	Octyltriethylammoniumbromid	185
8.3.19	Triethyloctylammoniumsulfid [2228N] ₂ SO ₃	186
8.3.20	Triethyloctylammoniumsulfid [2228N] ₂ SO ₃	187
8.3.21	[2228N]Butansulfonat	188
8.3.22	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexansulfonsäure	188
8.3.23	Natrium-(1 <i>S</i>)-1-Phenylethansulfonat	189
8.3.24	1-Methylpyridinium Methylsulfid	190
8.3.25	2-(<i>N</i> -Pyridinium)ethyl-sulfid	190
8.3.26	2-(pyridinium-1-yl)ethanolat	192
8.3.27	2-(pyridinium-1-yl)ethylsulfonat	194
8.4	Chirale Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen	194
8.4.1	(<i>S</i>)-1-Phenylethylthioethylester	194
8.4.2	Natrium-(<i>S</i>)-1-phenylethansulfonat	196
8.4.3	<i>n</i> -Butansulfonylchlorid	197
8.4.4	(<i>S</i>)-1-Phenylethansulfonylchlorid	198
8.4.5	Ethansulfonylchlorid	199
8.4.6	Ethansulfonylchlorid	200
8.4.7	(<i>S</i>)-1-Phenylethansulfonylchlorid	200
8.4.8	Toluol-4-sulfonsäure-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-menthylester	201
8.4.9	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Isopropyl-4-methylcyclohexyl-2-thiocyanat	202
8.4.10	Neomenthylsulfonsäurechlorid	204
8.4.11	Neomenthylsulfonsäurechlorid	204
8.4.12	(2 <i>R</i>)-2-Methylpentyltosylat	205
8.4.13	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-Methoxycyclohexyltosylat	206
8.4.14	Toluol-4-sulfonsäure-(<i>S</i>)- <i>sec</i> -butylester	207
8.4.15	(2 <i>R</i>)-2-Methylpentylthiocyanat	208
8.4.16	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-Methoxycyclohexyl-1-thiocyanat	210
8.4.17	(2 <i>R</i>)-Butan-2-ylthiocyanat	211
8.4.18	Toluol-4-sulfonsäure- <i>sec</i> -butylester	212
8.4.19	Butan-2-ylthiocyanat	213
8.4.20	(<i>R</i>)-2-Methylpentansulfonylchlorid	214
8.4.21	(<i>R</i>)-2-Butansulfonylchlorid	215
8.4.22	<i>N</i> -Benzyl-(<i>R</i>)-butan-2-sulfonamid	216
8.4.23	2-Butansulfonylchlorid	217
8.4.24	<i>N</i> -Benzylbutan-2-sulfonamid	218
8.4.25	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-Methoxycyclohexylsulfonylchlorid	219
8.4.26	(<i>R</i>)-2-Butansulfonylchlorid	220
8.4.27	(<i>R</i>)-2-Methylpentansulfonylchlorid	220
8.5	Aliphatische Sulfonimide	221
8.5.1	<i>n</i> -Butansulfonamid	221
8.5.2	Natrium- <i>N</i> -(perfluorooctylsulfonyl)butansulfonamid	222
8.5.3	Lithium- <i>N</i> -(chloromethylsulfonyl)methansulfonamid	223
8.5.4	Lithium- <i>N</i> -(chloromethylsulfonyl)methansulfonamid	224

8.5.5	Natrium- <i>N</i> -(bromomethylsulfonyl)trifluormethansulfonamid . . .	225
8.5.6	Lithium- <i>N</i> -((((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl)oxy)-methyl)sulfonyl)methansulfonamid	226
8.5.7	Natrium- <i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-1-phenylethoxy)methansulfonyl)trifluormethansulfonamid	227
8.5.8	<i>N</i> -Benzyl-1-chlormethansulfonamid	227
8.5.9	<i>N</i> -Benzyl-1-brommethansulfonamid	228
8.5.10	<i>N</i> -(Benzyl)- <i>N</i> -(trifluormethansulfonyl)chlormethansulfonamid . .	230
8.5.11	<i>N</i> -(Benzyl)- <i>N</i> -(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid . .	231
8.5.12	<i>N</i> -(Benzyl)- <i>N</i> -(methansulfonyl)chlormethansulfonamid	234
8.5.13	<i>N</i> -(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid	236
8.5.14	Lithium- <i>N</i> -(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid	237
8.5.15	<i>N</i> -(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid	237
8.5.16	Pyridinium- <i>N</i> -(methansulfonyl)chlormethansulfonamid	238
8.5.17	<i>N</i> -(Trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid	242
8.5.18	Natrium- <i>N</i> -(((1 <i>R</i>)-1-phenylethoxy)methansulfonyl)trifluormethansulfonamid	243
8.6	Aromatische Sulfonimide	243
8.6.1	1-Diazo-naphthyl-2-sulfonat	243
8.6.2	1-Iodo-naphthyl-2-sulfonat	245
8.6.3	Natrium-1-Hydroxy-naphthyl-2-sulfonat	246
8.6.4	(<i>R</i>)-2,2'-bis- <i>O</i> -(<i>N,N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin . .	247
8.6.5	(<i>S</i>)-2,2'-Bis- <i>O</i> -(<i>N,N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin . .	250
8.6.6	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>O</i> -(<i>N,N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin . .	251
8.6.7	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>S</i> -(<i>N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle - 4 g)	252
8.6.8	(<i>S</i>)-2,2'-Bis- <i>S</i> -(<i>N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle 4 g)	253
8.6.9	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>S</i> -(<i>N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle - 1 g)	254
8.6.10	(<i>R</i>)-2,2'-Bis- <i>S</i> -(<i>N</i> -dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Autoklav)	255
8.6.11	(<i>R</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid	257
8.6.12	(<i>S</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid	261
8.6.13	(<i>R</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-(<i>N,N'</i> -dibenzyl)-disulfonamid	261
8.6.14	(<i>R</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid · Et ₂ O (BINBAM)	263
8.6.15	(<i>S</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid · Et ₂ O (BINBAM)	265
8.6.16	(<i>R</i>)-1,1'-Binaphthyl-2,2'- ¹⁵ N-sulfonimid · Et ₂ O (¹⁵ N-BINBAM) . .	266
8.6.17	1-Butyl-4-methylimidazolium-(<i>R</i>)-1,1'-binaphthyl-2,2'-sulfonimid .	267
8.6.18	Synthese einer Sulfonimidereferenz	270
8.6.19	Kalium- <i>p</i> -toluolsulfonimid	270
8.6.20	(<i>p</i> -Toluolsulfonimid	271
8.7	Brønstedsäurekatalyse	273
8.7.1	<i>rac</i> -4-Methyl-2-(1-phenylethyl)phenol	273
8.7.2	<i>rac</i> -4-Methyl-2-(1-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin)phenol	274
8.7.3	Katalysevorschrift: Hydroarylierung von <i>p</i> -Cresol in Toluol	276

8.7.4	Katalysevorschrift: Hydroarylierung von <i>p</i> -Cresol in bmim[NTf ₂] (Styrol)	278
8.7.5	Katalysevorschrift: Hydroarylierung von <i>p</i> -Cresol in bmim[NTf ₂] (3,4-Hydronaphthalin)	280
9	Glossar	283
	Literaturverzeichnis	296
	Abstract	297

1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Beiträge zur Synthese, Anwendung und Reisolierung chiraler Sulfonamide und Imide entwickelt. Es konnte ein neues Verfahren zur Herstellung chiraler Sulfonsäuren, ausgehend von chiralen Alkoholen, entwickelt werden und gezeigt werden, wie sich aliphatische Sulfonsäuren unabhängig ihres Restes selektiv und in hoher Ausbeute in Sulfonylimide überführen lassen. Ausgehend von dem in dieser Arbeit hergestellten chiralen Binaphthyl-2,2'-sulfonylimiden (**BINBAM** vom ursprünglich, jedoch falschen Namen **Bin**aphthyl-2,2'-bis(sulfonyl)amiden) (*R*)-**1** + (*S*)-*ent*-**1** [1] (Abb. 1.1) konnte erstmalig die Aktivierung benzyllischer, nicht konjugierter C-C-Doppelbindungen mit einer chiralen Brønstedtsäure demonstriert werden.

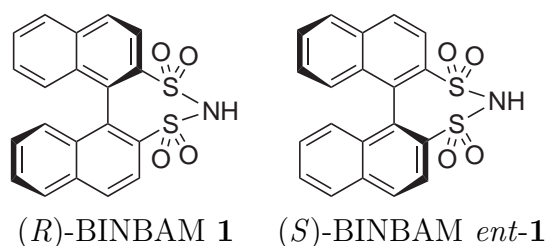


Abbildung 1.1: Struktur der beiden Enantiomere von Binaphthyl-2,2'-sulfonylimid (**BINBAM**).

1.1 Synthese und Anwendung von Sulfonamiden

Ausgehend von den in eigenen Vorarbeiten [2] hergestellten Sulfonamiden auf Basis von Aminosäureestern wurden freie *N*-Triflylamino-säuren durch Verseifung mit Natronlauge hergestellt. Mit einer Hydroxid-ionischen Flüssigkeit (IL, von engl. ionic liquid) wurden Proton der freien *N*-Triflylamino-säuren abstrahiert und so Salze in Form ionischer Flüssigkeiten in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (Abb. 1.2, S. 14).

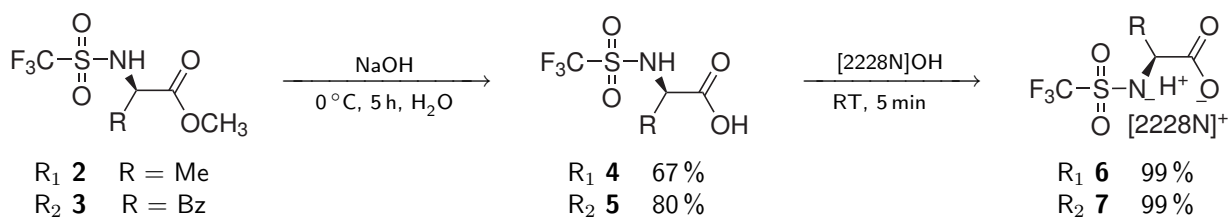


Abbildung 1.2: Darstellung freier *N*-Triflylaminosäuren und Umsetzung dieser zu ionischen Flüssigkeiten.

Die so hergestellten ionische Flüssigkeiten wurden als Reaktionsmedium und ihre Vorstufen als katalytische Additive in der asymmetrischen Aza-Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt. Mit der von Phenylalanin abgeleiteten *N*-Triflylaminosäure **5** konnte sowohl eine sehr gute Ausbeute als auch ein moderater Enantiomerenüberschuss in der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion erreicht werden. (Abb. 1.3).

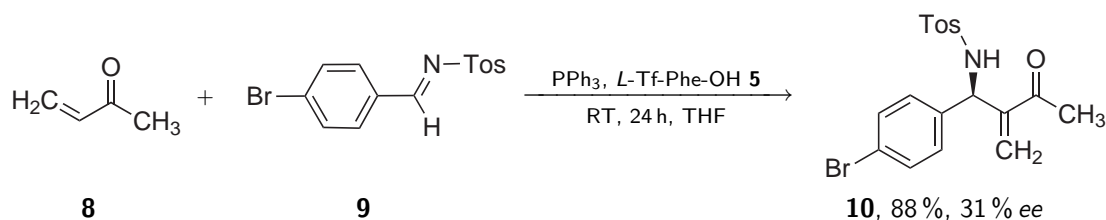


Abbildung 1.3: Aza-Baylis-Hillman-Reaktion als Testsystem für chirale ionische Flüssigkeiten.

1.2 Synthese von Sulfonsäuren

Ausgehend von halogenierten Kohlenwasserstoffen wurde die Darstellung von Sulfonsäuren mit Natriumsulfit gezeigt [3]. Durch die Chlorierung der so erhaltenen Sulfonate mit Phosphorpentachlorid konnten die Sulfonsäurechloride hergestellt werden, welche für die Darstellung der Sulfonimide essenziell sind (Abb. 1.4).

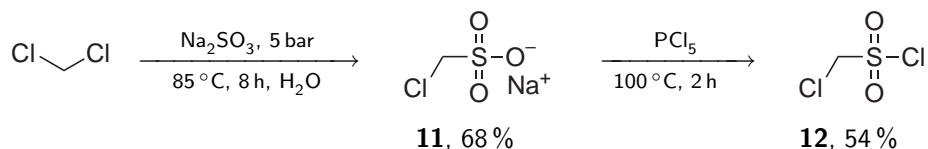


Abbildung 1.4: Darstellung von Halogenalkylsulfonsäurechloriden aus halogenierten Kohlenwasserstoffen am Beispiel von Dichlormethan nach *Lantzsch et al.* [3].

Versuche, mit diesem Verfahren chirale Sulfonsäuren ausgehend von chiralen Alkylhalogeniden herzustellen, zeigten, dass diese Methode ausschließlich in Wasser und lediglich mit terminalen Halogeniden zufriedenstellend funktionierte.

Es konnte gezeigt werden, dass in organischen Lösemitteln unlösliches Natriumsulfit sehr wohl über eine Sulfit-IL **13** in organischen Lösemitteln gelöst werden kann (Abb. 1.5).

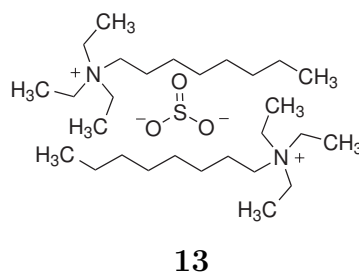


Abbildung 1.5: Lösung des Sulfit-Anions in organischen Lösemitteln durch die Sulfit-IL $[2228\text{N}]_2\text{SO}_3$ **13**

Bei der Umsetzung der Sulfit-IL **13** mit Alkylhalogeniden wurde gefunden, dass diese in organischen Lösemitteln bevorzugt zu instabilen Sulfinestern **14** reagieren und nicht wie zuvor in Abb. 1.4, S. 14 gezeigt zu Sulfonaten umgesetzt werden (Abb. 1.6).

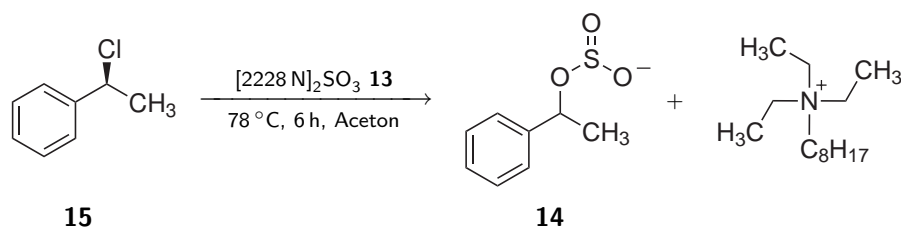


Abbildung 1.6: Umsetzung von (*S*)-Phenylethylchlorid mit Sulfit-IL **13**.

Ausgehend von chiralen Alkoholen konnte eine dreistufige Synthese zur Darstellung chiraler Sulfonsäurechloride entwickelt werden. Nach Überführung von (*S*)-2-Butanol **16** in sein Tosylat **17** [4], wurde durch Substitution mit Natriumthiocyanat das korrespondierende Alkylthiocyanat **18** erhalten. Durch chirale Gaschromatographie konnte gezeigt werden, dass diese Substitution unter vollständiger Inversion des Stereozentrums erfolgt (Abb. 1.7).

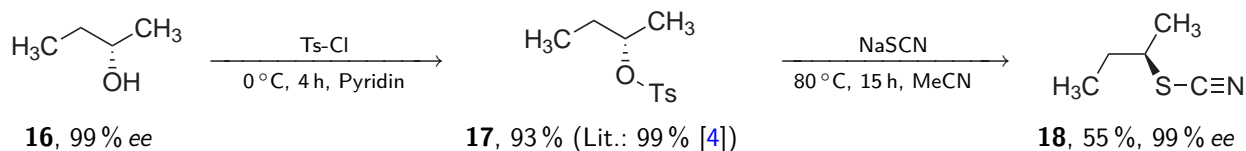


Abbildung 1.7: Überführung von chiralen Alkoholen in chirale Thiocyanate am Beispiel des chiralen Alkohols (*S*)-2-Butanol **16**.

Durch Oxychlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid **19** oder wahlweise Chlorgas in Wasser, gelang es die hergestellten Thiocyanate direkt in Sulfonsäurechloride zu überführen (Abb. 1.8, S. 16).

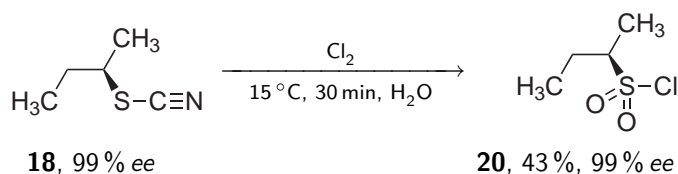


Abbildung 1.8: Oxichlorierung von Thiocyanaten am Beispiel von (*R*)-2-Butylthiocyanat **18**.

Gegenüber dem bereits veröffentlichtem Verfahren zur Darstellung chiraler Sulfonsäuren nach *Corey et al.* [5] konnte die Synthese um einen Schritt verkürzt werden, indem das Zwischenprodukt **21** nach einer Mitsunobu Inversion direkt mit *N*-Chlorsuccinimid **19** oxidiert wurde (Abb. 1.9).

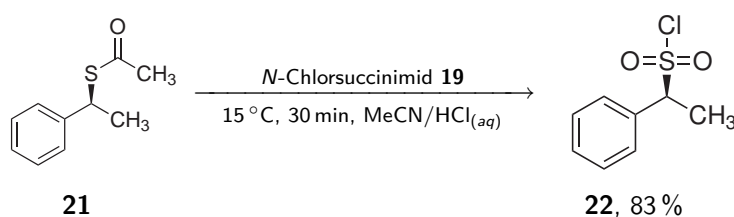


Abbildung 1.9: Oxychlorierung von *S*-Phenylethylthioethyl ester **21** zur Darstellung des Sulfonsäurechlorides **22**.

1.3 Synthese von Sulfonimiden

In der Synthese aliphatischer Sulfonimide konnte eine während der Entstehung dieser Arbeit publizierte Methode [6] erfolgreich angewendet werden und hiermit auch nur sehr schwer zugängliche fluorierte Sulfonimide in guten Ausbeuten erhalten werden. Für diese Vorschrift nach *Toulgoat et al.* [6] wurde das Sulfonsäurechlorid **12** mit Benzylamin **23** in sein *N*-benzylgeschütztes Sulfonamid **24** überführt und anschließend mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum benzylgeschützten Sulfonimid **25** umgesetzt (Abb. 1.10).

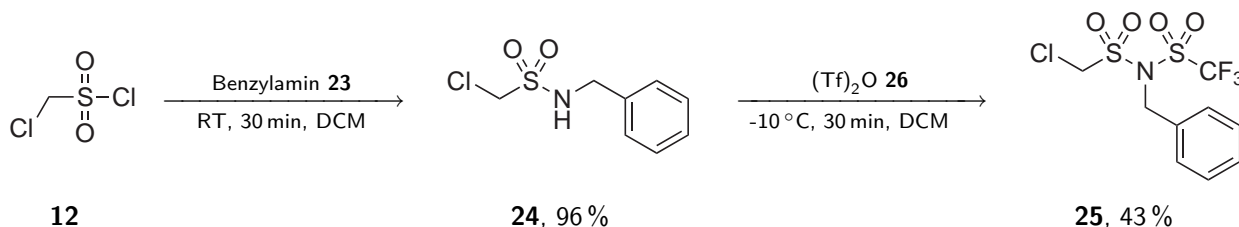


Abbildung 1.10: Synthese von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)chlormethansulfonamid **24**.

Abweichend von der Literaturvorschrift [6] wurde die *N*-Benzylschutzgruppe der Sulfonimide durch Hydrierung an Pd/C entfernt, da eine Entschützung durch die von *Toul-*

goat gezeigte Methode nicht möglich war. Somit konnte gezeigt werden, dass nicht nur die perfluorierten Sulfonylimide nach *Toulgoat et al.* [6] selektiv entschützt werden können, sondern auch teil- oder nicht fluorierte Sulfonylimide mit dieser Methode zugänglich sind (Abb. 1.11).

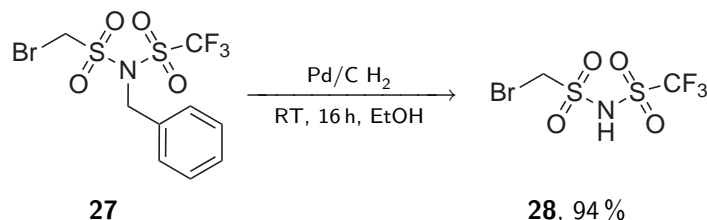


Abbildung 1.11: Entschützung von *N*-(Benzyl)-sulfonylimiden mit dem *Engelhard*-Katalysator, am Beispiel von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonylimid **27**.

Die Darstellung von (*R*)-BINBAM **29** wurde über zwei unterschiedliche Syntheserouten versucht. Einmal ausgehend von 1-Amino-naphthylsulfonat **30** über aromatische Substitution mit anschließender *Ullmann*-Kupplung, Racematspaltung, Chlorierung und aminierendem Ringschluss (Abb. 1.12). Da die *Ullmann*-Kupplung nicht wie in der Li-

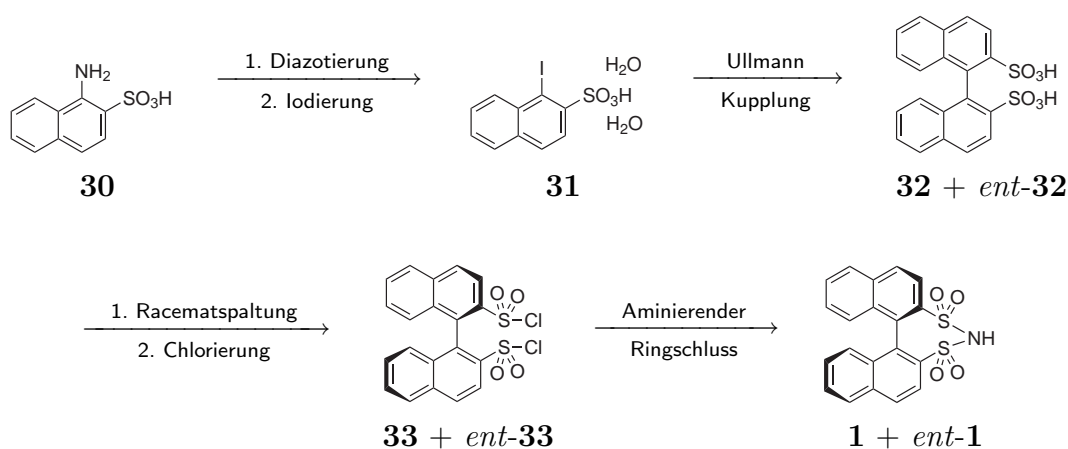


Abbildung 1.12: Syntheseentwurf für (*R*)-BINBAM ausgehend von 1-Aminonaphthyl-2-sulfonsäure **30**.

teratur beschrieben reproduziert werden konnte, führte dieser Syntheseweg nicht zu der gewünschten Zielverbindung **1**.

In einem weiteren Syntheseversuch gelang es (*R*)-BINBAM **1** ausgehend von kommerziell erhältlichem (*R*)-BINOL **34** herzustellen. Hierzu wurde über eine Newman-Kwart-Umlagerung das Schwefelatom an das Binaphthylgerüst gebunden und anschließend durch Oxychlorierung und aminierendem Ringschluss das (*R*)-BINBAM Enantiomer **1** dargestellt (Abb. 1.13, S. 18).

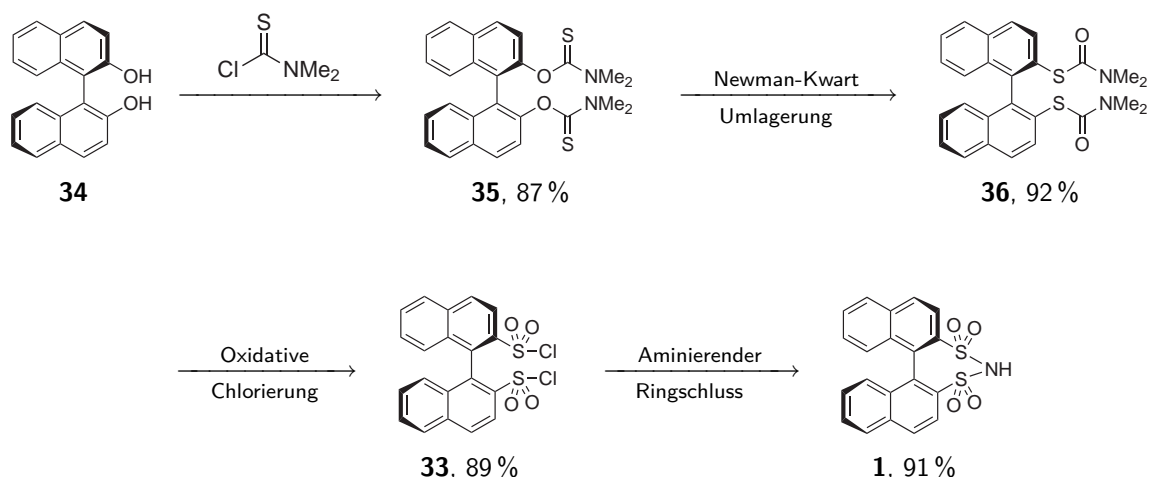


Abbildung 1.13: Synthesepfad für (*R*)-BINBAM **1** ausgehend von *R*-BINOL **34**.

Es konnte ferner gezeigt werden, wie sich eine ^{15}N -Isotopenmarkierung in (*R*)-BINBAM einbringen lässt und dass die Kristallisation mit (*R*)-BINBAM **1** eine Methode zur einfachen Reinigung von Imidazoliumsalzen darstellt. (Abb. 1.14).

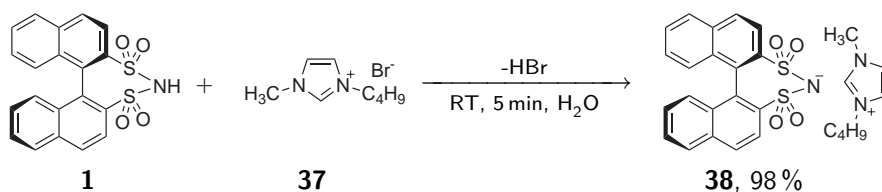


Abbildung 1.14: Kristallisation von Imidazoliumsalzen **37** mit BINBAM **1**.

Weiterhin wurde eine Methode entwickelt, alle Sulfonamide und Imide dieser Arbeit mit einfachen Mitteln aus Reaktionsmischungen zu reisolieren und anschließend wiederzuverwenden (Abb. 1.15).

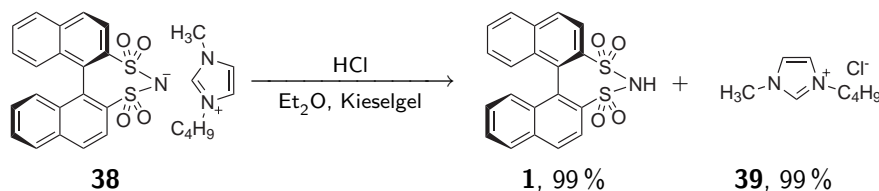


Abbildung 1.15: Reisolation von Sulfonimiden durch Auftrennung mit salzsau-rem Diethylether über Kieselgel, gezeigt am Beispiel von (*R*)-[bmim]BINBAM **38**.

1.4 Anwendung von Sulfonimiden

Anhand der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41** konnte durch (*R*)-BINBAM **1** erstmalig die Aktivierung einer benzyliischen, nicht weiter aktivierten Doppelbindung gezeigt werden (Abb. 1.16).

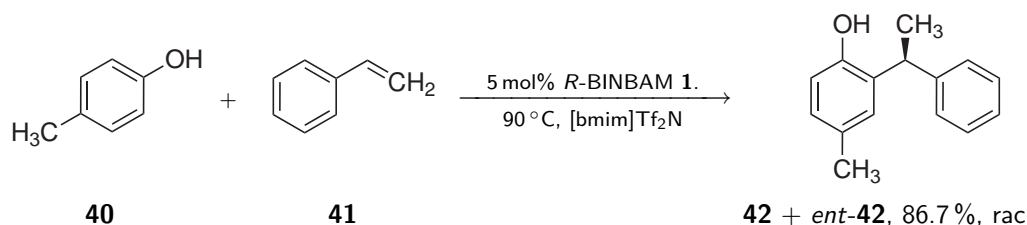


Abbildung 1.16: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

Durch Verwendung einer ionischen Flüssigkeit als Reaktionsmedium war die Acidität so stark erhöht, dass auch Phosphorsäuren einen Reaktionsumsatz bewirkten, wenngleich auch einen erheblich geringeren. Der Einsatz 3,3'-substituierter Binaphthylphosphorsäuren führte zu keiner stereoselektiven Induktion. Der Wechsel des Styrolerivates zu 1,2-Dihydronaphthalin **43** konnte zwar bei allen getesteten Katalysatoren die Ausbeute verbessern, jedoch war es auch mit 1,2-Dihydronaphthalin nicht möglich, eine stereoselektive Induktion zu erhalten (Abb. 1.17).

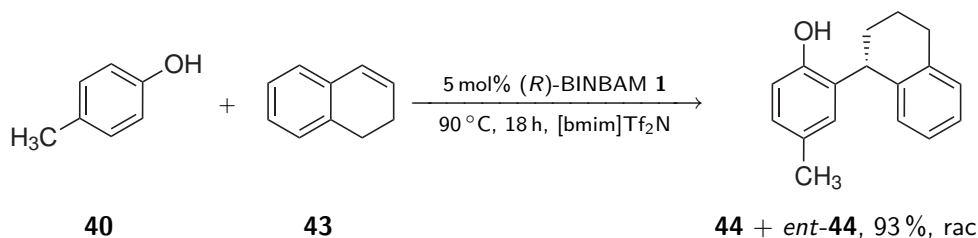


Abbildung 1.17: Hydroarylierung von 1,2-Dihydronaphthalin **43** mit *p*-Kresol **40**.

2 Einleitung

“The Deadly Dozen”, das tödliche Dutzend, bezeichnet jene zwölf Erkrankungen von denen die Menschheit derzeit am meisten bedroht wird [7, 8]. Auf dieser Liste befinden sich mit Ebola und Gelbfieber noch zwei Pathogene, für die derzeit keine wirksame Behandlungsmöglichkeit existiert. Für die weiteren Krankheiten konnten mittlerweile wirksame medikamentöse Behandlungen gefunden werden. In acht der verbleibenden zehn Erkrankungen wie (Vogel)-Grippe, Tuberkulose, Cholera und Pest müssen bevorzugt oder sogar ausschließlich chirale Medikamente zur Behandlung eingesetzt werden [9]. Die Zulassung chiraler Wirkstoffe als Medikament setzt voraus, dass diese ausschließlich das wirksame Enantiomer enthalten [10].

Während die Natur die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen schon vor Urzeiten zuverlässig über Enzyme löste, ist eine große Herausforderung in der organischen Chemie die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen. Für die Entwicklungen in der katalytischen asymmetrischen Synthese wurde im Jahr 2001 der Nobelpreis in Chemie an *W. S. Knowles*, *R. Noyori* und *K. B. Sharpless* verliehen.

In der organischen Chemie wurde das Potenzial von Protein-Katalysatoren frühzeitig erkannt und angewandt [11], mittlerweile haben sich zur Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen jedoch vielfältige Darstellungsmethoden etabliert. Neben Metallkomplexen und Enzymen fanden innerhalb der letzten Jahre einfache organische Moleküle als dritte Katalysatorklasse für die enantioselektive Katalyse Anwendung. Hierbei traten Lewisbasen und Brønstedsäure als besonders effiziente Organokatalysatoren auf. Im Laufe der noch jungen Entwicklung von Brønstedsäuren als Organokatalysatoren konnten nach und nach immer mehr Substrate für die Katalyse erschlossen werden. *Akiyama et al.* zeigten 2004 [12] die Aktivierung von Aldiminen, worauf im Jahr 2005 die Aktivierung von Amidinen unter Brønstedsäurekatalyse von *Antilla et al.* beschrieben wurde [13]. Ein Jahr später konnten 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Boc-geschützten Iminen umgesetzt werden, was durch *Terada et al.* [14] demonstriert wurde. *Nakashima et al.* berichteten ebenfalls 2006 über eine hoch enantioselektive Diels-Alder-Reaktion [15] zwischen Ethylvinylketon und Silyloxidienen. Mitte 2007 wurde von *Rüping et al.* [16] eine *Nazarov*-Cyclisierung von Dienonen vorgestellt, was zudem den zeitlichen Beginn dieser Arbeit markiert.

Eine Aktivierung von nicht konjugierten Ketonen, Aldehyden, Alkoholen und C-C-Doppelbindungen konnte bisher nicht mit chiralen Brønstedsäuren erreicht werden.

3 Kenntnisstand

3.1 Ionische Flüssigkeiten

Als ionische Flüssigkeiten (ILs, von engl.: “ionic liquids”), sind solche Verbindungen definiert, die vollständig aus Ionen bestehen und einen Schmelzpunkt oder Glasübergang unterhalb von 100 °C aufweisen [17, 18]. Liegt der Schmelzpunkt einer ionischen Flüssigkeit unterhalb der Raumtemperatur, so wird diese als “room temperature ionic liquid” (RTIL) bezeichnet [19]. Eine ausführliche Einführung ist in mittlerweile zahlreichen Übersichtsartikeln und Büchern zu ionischen Flüssigkeiten und deren Anwendung in der Chemie zu finden [17–23].

Die Kurzbezeichnung ionischer Flüssigkeiten (ILs), die sich in der chemischen Fachliteratur etabliert hat, setzt sich aus Kation und Anion zusammen. Diese werden als Ionenpaar zusammengefasst und das Kation vorweg in eckigen Klammern aufgeführt.

Die Kurzbezeichnung der Kationen erfolgt ausgehend von der Grundstruktur. Die Abkürzung der Grundstruktur wird endständig in den eckigen Klammern geführt, wobei die folgenden Abkürzungen verwendet werden: im (Imidazolium), pyr (Pyrrolidinium) und N (Ammonium). Dieser Abkürzung wird die Bezeichnung der Alkylketten in alphabetischer Reihenfolge vorangestellt, Seitenketten von Heteroatomen werden dabei primär genannt. Die Bezeichnung der Seitenketten erfolgt durch den jeweiligen Anfangsbuchstaben: Wasserstoff (H), Methyl (m), Ethyl (e), Propyl (p) und Butyl (b). Ab einer Länge von fünf Kohlenstoffatomen wird lediglich die Anzahl der Kohlenstoffe vermerkt: Pentyl (C₅), Hexyl (C₆) usw. Bei Ammoniumkationen wird für *n*-Alkylreste lediglich die Länge der Seitenkette vorangestellt beispielweise Triethyloctylammonium ([2228N]) und bei mehr als neun C-Atomen die Zahl durch einen Punkt getrennt (Abb. 3.1, S. 24).

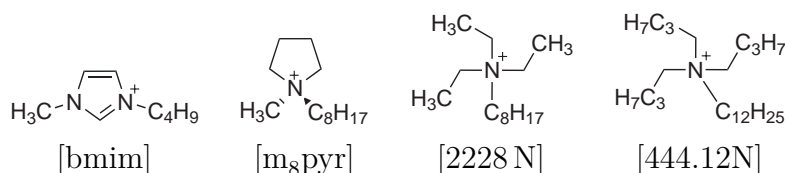


Abbildung 3.1: Beispiele für Kurzbezeichnungen der Kationen von ionischen Flüssigkeiten.

Für Anionen werden Abkürzungen ebenfalls vom Grundgerüst abgeleitet. So wird das Triflat-Anion mit OTf und das Trifluormethylsulfonimid-Anion mit NTf₂ abgekürzt. Die Nomenklatur der Anionen auf Aminosäurebasis leitet sich aus vier Strukturmerkmalen des Anions ab. Zentraler Bestandteil ist die Abkürzung der Aminosäure (Phe, Ala) mit der nach Fischer bestimmten Nomenklatur des Enantiomers (*D,L*). Bezieht sich ein Sachverhalt nicht selektiv auf ein Enantiomer, erfolgt keine Angabe der Stereoinformation. Die Abkürzung des Stickstoffsubstituenten wird der zentralen Einheit vorangestellt (Tf für Triflyl, Mes für Methansulfonyl), der Carbonsäurerest wird zuletzt aufgeführt (OMe für Methylester) (Abb. 3.2).

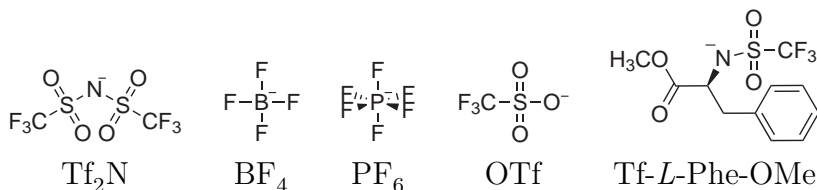


Abbildung 3.2: Beispiele für Kurzbezeichnungen der Anionen von ionischen Flüssigkeiten.

3.2 Lösemittelinduzierte enantioselektive Katalyse

3.2.1 Molekulare Lösemittel

Asymmetrische Induktion wird in der organischen Synthese hauptsächlich in Form von Substratkontrolle durch chirale Edukte, chirale Auxiliare sowie enantioselektive Katalyse erhalten [24]. Chirale Lösemittel fanden in der Synthese bisher wenig Anwendung, dafür jedoch in der NMR-Spektroskopie zur Unterscheidung von Enantiomeren [25]. Die erste Anwendung eines chiralen Lösemittels in der asymmetrischen Synthese wurde 1975 von Seebach und Oei beschrieben [26]. Bei der elektrochemischen Reduktion von Acetophenon **45** in *S*-DDB **46** (Abb. 3.4, S. 25) konnten sehr gute Ausbeuten, jedoch nur geringe Enantiomerenüberschüsse erhalten werden (Abb. 3.3, S. 25).

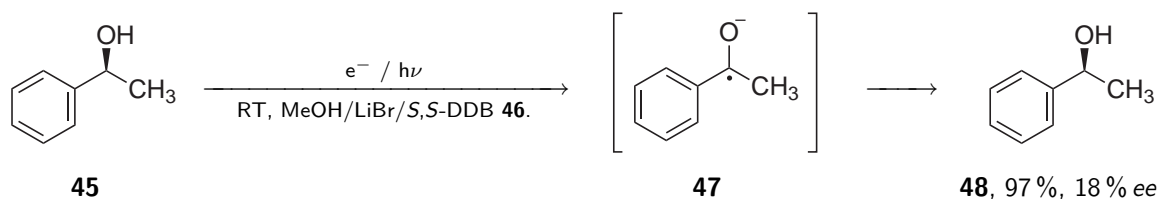


Abbildung 3.3: Erster Einsatz eines chiralen Lösemittels in der asymmetrischen Synthese durch Seebach und Oei [26].

Als Erklärung für die stereoselektive Induktion wurde die Koordination des chiralen Lösemittels an das entstehende prochirale Radikal **47** angenommen. Die Chiralitätsquelle (*S,S*)-DDB **46** (Abb. 3.4) wurde in Form einer methanolischen Lösung eingesetzt. Der Enantiomerenüberschuss von 18 % bei der elektrochemischen Reduktion ließ sich unter photochemischen Bedingungen auf 55 % steigern wenn die Reaktion bei -70°C durchgeführt wurde.

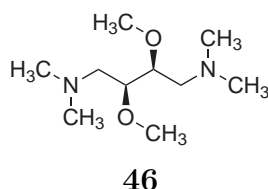


Abbildung 3.4: Struktur von (*S*),(*S*)-(+)-2,3-Dimethoxy-1,4-bis(dimethylamino)butan ((*S,S*)-DDB) **46**.

Neben diesem Beispiel finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten über die asymmetrische Synthese in chiralen Reaktionsmedien [27–30], wobei vergleichbare oder geringere Enantiomerenüberschüsse erreicht wurden. Aufgrund der aufwendigen Synthese der Lösemittel fand keines der verwendeten chiralen Reaktionsmedien eine breite Anwendung [31].

Erst ab 1999 erschienen wieder vermehrt Publikationen, in welchen chirale Reaktionsmedien eingesetzt wurden. In jüngerer Vergangenheit wurden primär flüssige Naturstoffe aus dem *chiral pool* verwendet. Gubicza *et al.* verwendeten die Naturstoffe (*D*)- und (*L*)-Carvon als Lösemittel in der Racematspaltung von *rac*-2-Chlorpropionsäure durch Veresterung mit *n*-Butanol unter Einfluss einer Lipase [32].

Hüttenhain führte eine enantioselektive Reduktion von Acetophenon **45** mit Natriumborhydrid durch [33]. Bei -40°C und unter Beihilfe der Lewisäure ZnCl_2 konnte in der chiralen Umgebung aus (*S*)-Ethyllactat **49** ein Enantiomerenüberschuss von 36 % erhalten werden (Abb. 3.5, S. 26).

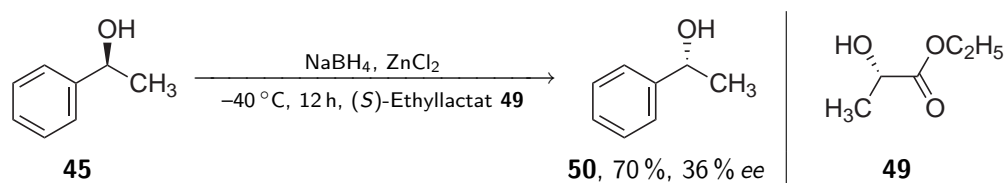


Abbildung 3.5: Reduktion von Acetophenon **45** in (S)-Ethyllactat **49** [33].

3.2.2 Ionische Lösemittel

Neben dem Konzept, günstige chirale Naturstoffe als Reaktionsmedium zu benutzen, entwickelte sich die Tendenz, chirale Induktion durch chirale ionische Flüssigkeiten (CIL) zu bewirken. *Luo* zeigte, dass sich bekannte Organokatalysatoren wie Prolin an ein Ion der IL verknüpfen lassen und somit immobilisiert werden können [34]. In der chiralen IL gelang die Michael-Addition des Nitroalkens **51** mit Hexenon **52** in fast quantitativen Ausbeuten mit 99% ee.

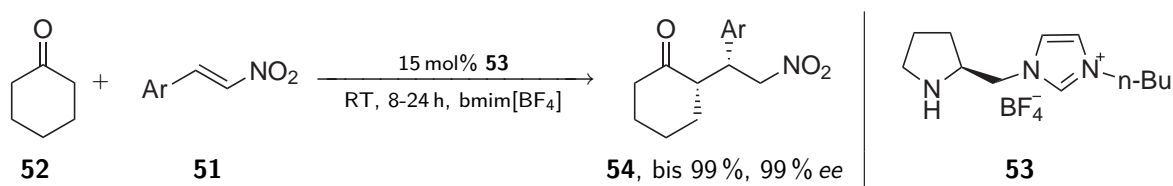


Abbildung 3.6: Katalyse mit immobilisierten Organokatalysatoren [34].

Weitere Beispiele für dieses Prinzip, sowie die bisherigen Untersuchungen zur Stereoselektivität in chiralen ionischen Flüssigkeiten, finden sich in Übersichtsartikeln [31, 35–38].

Die Immobilisierung eines Organokatalysators durch kovalente Verknüpfung an ein Ion der IL entspricht jedoch nicht mehr dem Prinzip der stereochemischen Induktion alleine durch das Solvenz. Diese Idee wurde mehrfach aufgegriffen, allerdings gibt es derzeit nur ein Beispiel wo beachtlicher Enantiomerenüberschuss erzielt werden konnte. *Leitner* konnte 2006 zeigen, dass neben der kovalenten Verknüpfung auch durch Koordination mit einem chiralen Ion des Lösemittels herausragende Enantioselektivitäten erreicht werden können [39]. Er verwendete das Boratsalz der (L)-(-)-Äpfelsäure mit einem Methyltrioctylammonium-Kation **55** (Abb. 3.7, S. 27) als Lösemittel für eine asymmetrische Aza-Baylis-Hillman-Reaktion.

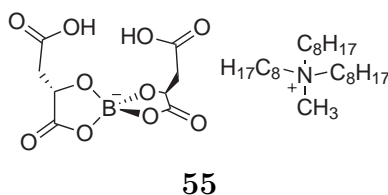


Abbildung 3.7: Boratsalz der Äpfelsäure als Anion der CIL **55** nach *Leitner* [39].

Die asymmetrische Aza-Baylis-Hillman-Reaktion zwischen Methylvinylketon **8** und *N*-(4-Brombenzyliden)-4-methyl-benzolsulfonamid **9** (Abb. 3.8) in Gegenwart des chiralen Boratsalzes **55** führte bei moderaten Umsätzen von 34–39 % zu Enantioselektivitäten von 71–84 %. In Folgeexperimenten wurde gezeigt, dass mit chiralen Anionen ohne eine Brønstedtsäurefunktionalität nur racemische Produkte isoliert werden konnten.

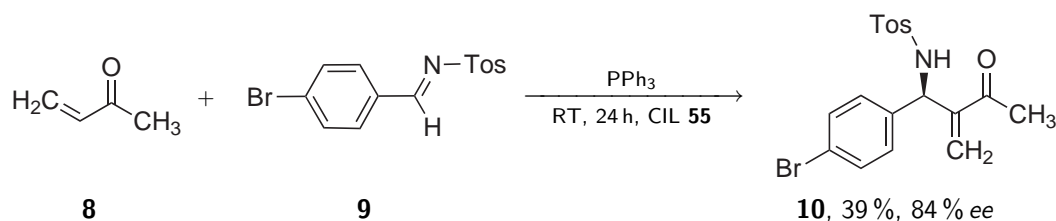


Abbildung 3.8: Asymmetrische Aza-Baylis-Hillman-Reaktion in CIL von *Leitner* [39].

Durch Verdünnungsreihen konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Reaktion in Tetrahydrofuran oder Dichlormethan mit oder ohne Zusatz von **55** oder dessen synthetischen Vorstufen nur zu einem racemischen Produkt in sehr geringer Ausbeute führt.

Die Aza-Baylis-Hillman-Reaktion wird von nukleophilen Lewisbasen wie etwa tertiären Phosphinen **56** katalysiert. Hierbei entsteht nach dem nukleophilen Angriff des Katalysators ein zwitterionisches Enolat **57**. Der nucleophile Angriff des Enolats an das prochirale Imin **9** erzeugt ein weiteres zwitterionisches Intermediat **58**. Des weiteren bestimmt dieser Angriff die Stereoselektivität des Produktes **10**. Durch die Bildung der beiden zwitterionischen Strukturen, ermöglicht dies eine elektrostatische Wechselwirkung mit einem ionischen Lösemittel. Diese These wird durch Befund von *Kawamura et al.* [40] untermauert, wonach die Reaktion in Anwesenheit von Lithiumchlorat erheblich effizienter verläuft. Dieser Salzeffekt zeigt daher tatsächlich eine Interaktion des Zwischenproduktes mit Salzen.

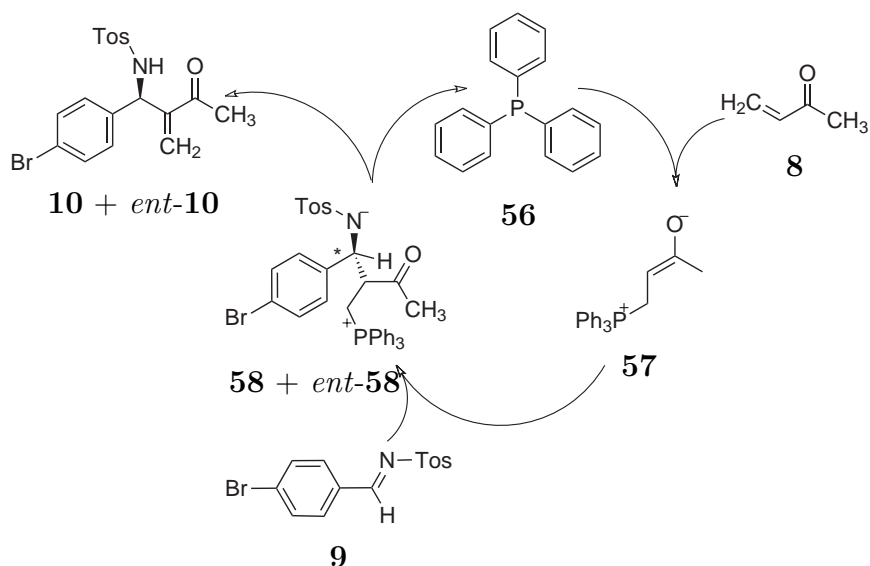


Abbildung 3.9: Mechanismus der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion.

Ist das Lösemittel mit einem Enantiomer angereichert, kann durch dieses eine Chiralitätsinformation auf das Produkt übertragen werden. Nach den Ausführungen von *Leitner et al.* wird dieser Effekt verstärkt, wenn neben den elektrostatischen Wechselwirkung auch noch Wasserstoffbrückenbindungen aufgebaut werden können. Hieraus resultiert eine bifunktionale Wechselwirkung zwischen dem zwitterionischen Enolat **57** und dem ionischen Lösemittel über Wasserstoffbrücken und Coulombanziehung (Abb. 3.10).

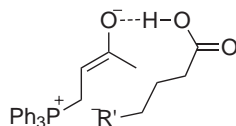


Abbildung 3.10: Illustration der Wechselwirkung zwischen dem zwitterionischen Enolat und chiralen Brønstedtsäuren nach *Leitner et al.* [39].

3.3 Säurestärke von Brønstedtsäuren

Quantitative Messungen der Säurestärke sind ein essenzieller Teil der Entwicklung neuer Brønstedtsäuren. Hierbei ist es sinnvoll, den pK_s -Wert von besonders sauren oder basischen Substanzen nicht in Wasser zu messen. Der Nivellierungseffekt des Wasser sorgt dafür, dass sich in Wasser keine stärkere Säure als das H_3O^+ -Ion und keine stärkere Base als das OH^- -Ion ausbilden kann. Somit sind besonders starke Säuren und Basen untereinander nicht unterscheidbar. Geeignete Lösemittel für die pK_s -Wert-Bestimmung sind DMSO oder Acetonitril. Beide sind amphoter, jedoch besitzt Acetonitril gegenüber

DMSO den Vorteil, dass es weniger basisch ist. Acetonitril hat lediglich eine minimale Tendenz Anionen zu solvatisieren, aber dennoch eine hohe Dielektrizitätskonstante ($D = 36.0$) [41] und unterstützt damit die Dissoziation von Ionenpaaren. Die Autoprotolyse ist sehr niedrig und liegt bei $\text{pK}_{\text{auto}}=33$ [41], wodurch in Acetonitril eine sehr gute Differenzierbarkeit zwischen zwei pK_s -Werten gewährleistet ist. Durch die Vorarbeiten von *Kütt* und *Leito* [41] existieren Referenzwerte für die gesamte pK_s -Wertskala in Acetonitril. Die Messung dieser Werte beruht auf UV-spektroskopischer Titration mit Referenzsubstanzen (Abb. 3.11).

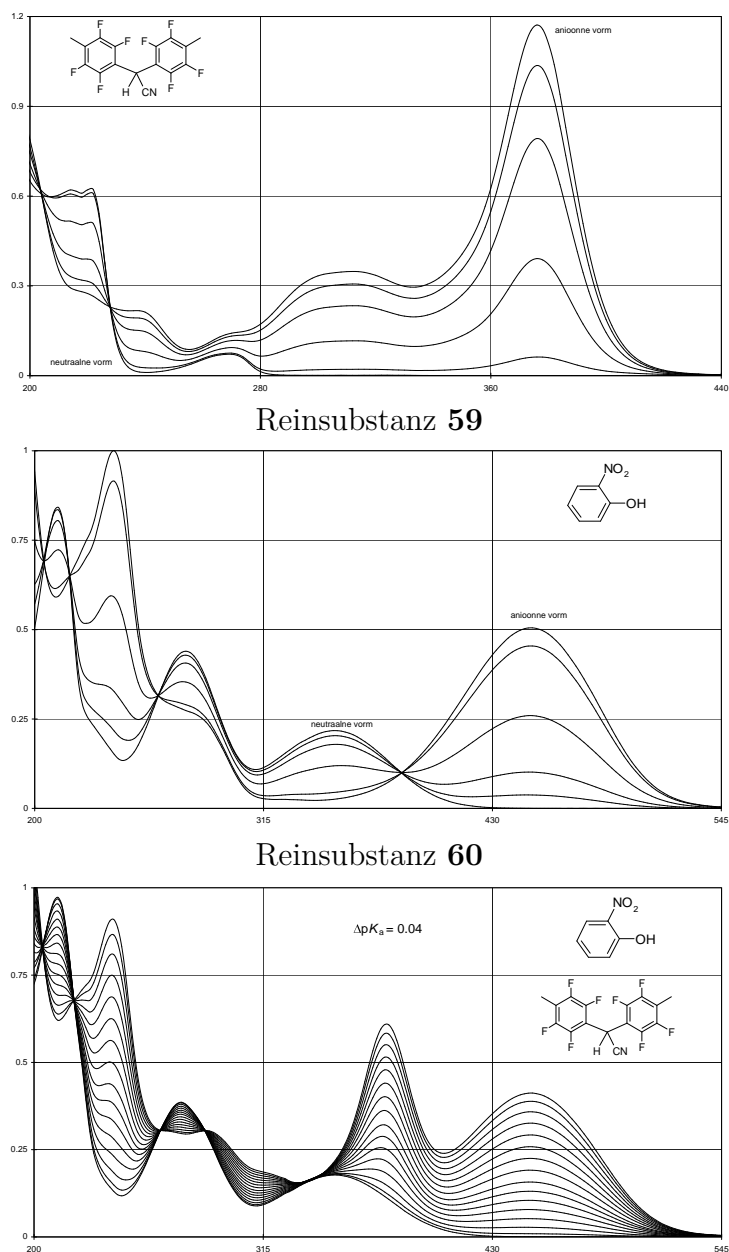


Abbildung 3.11: Titrationskurve von **59** und **60** nach *Kütt* und *Leito* [41].

Bei Zugabe einer starken Säure ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ **61**) zu einer äquimolaren Mischung der zu vergleichenden Substanzen bildet sich, sofern der ΔpK_s -Wert der zu vergleichenden Substanzen kleiner 2 ist, ein Gleichgewicht aus. Dieses verläuft bei einer Titration durch isosbestische Punkte (Wellenlängen im Spektrum bei denen sich die Lichtabsorption im Verlauf der Reaktion nicht ändert). Aus den vier Reinspektren der Referenzsubstanzen, jeweils deprotoniert und als freie Säure, lässt sich dann durch Intensitätsvergleich herausfinden auf welcher Seite das Gleichgewicht bei Zugabe einer Säure liegt. Aus diesen maximalen und minimalen Intensitäten lässt sich abschließend der genaue pK_s -Wert-Unterschied berechnen.

Da für diese Art der pK_s -Wert Bestimmung die Substanz ein unterschiedliches Spektrum für die protonierte und deprotonierte Verbindung aufweisen muss, ist diese Methode nicht für jede Substanz geeignet. Ferner ist die Möglichkeit, UV-Spektren von Substanzen, die nur eine geringe Löslichkeit in Acetonitril aufweisen sehr stark eingeschränkt.

Eine andere Methode die Säurestärke zweier Substanzen in einem beliebigen Lösemittel zu vergleichen wurde von *Farcașiu et al.* vorgestellt [42]. Diese basiert auf der chemischen Verschiebung von Mesityloxid im ^{13}C -NMR Spektrum. Durch Zugabe einer Säure zu Mesityloxid stellt sich das Gleichgewicht der Keto-Enol-Tautomerie ein. Dieses Gleichgewicht beeinflusst die chemische Verschiebung des α - und β -Kohlenstoffes im ^{13}C -NMR Spektrum des Mesityloxid-Kations **62**. Je stärker eine Säure ist, desto stärker liegt das Gleichgewicht auf Seite des Enols **62**, und desto tiefer ist auch die chemische Verschiebung des β -Kohlenstoffes, der nun eine positive Ladung trägt.

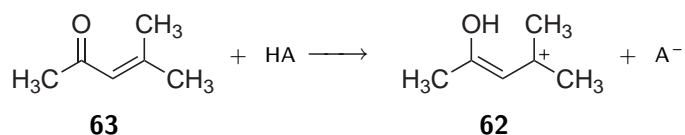


Abbildung 3.12: Keto-Enol Tautomerie als Indikator für die Säurestärke nach *Farcașiu et al.* [42].

Durch diese unterschiedlich starke Verschiebung in Abhängigkeit der Säurestärke in einem gegebenen Lösemittel lässt sich die Acidität von Säuren in unterschiedlichen Lösemitteln vergleichen. Hierzu müssen gleiche Konzentrationen der Säure mit je der gleichen Menge Mesityloxid **63** versetzt und die resultierende chemische Verschiebung durch ein ^{13}C -NMR Spektrum gemessen werden. Wichtig ist die Konzentration von Mesityloxid **63** im Lösemittel, da die Verschiebungsdifferenz nur in einer Konzentration von 0.7-1.5 mol/L Linearität zeigt. Das Stoffmengenverhältnis zwischen eingesetzter Säure und Mesityloxid **63** ist dann aufgrund des linearen Verhaltens irrelevant. Die Grenzfälle von $c_{(\text{Säure})} = c_{(\text{Mesityloxid})}$ und $c_{(\text{Säure})} \ll c_{(\text{Mesityloxid})}$ sind allerdings aus praktischen Gründen ungeeignet. Ist die Konzentration der Säure gleich der des Mesityloxid besteht die Gefahr,

dass etwas mehr Säure als Mesityloxid vorhanden ist und die Messreihe ungenau wird. Bei zu wenig Säure ist die Verschiebungsdifferenz minimal, so dass eine genaue Auswertung erschwert wird.

Gilbert konnte über Messungen des Wasserstoffpotenzials von Brønstedsäuren in ionischen Flüssigkeiten feststellen, dass die Acidität einer Brønstedsäure in ionischen Flüssigkeiten um einige Größenordnungen höher ist, als in konventionellen organischen Lösungsmitteln [43]. Hierbei konnte festgestellt werden, dass das IL-Kation keinen entscheidenden Einfluss auf die Acidität der Protonen in einer ionischen Flüssigkeit nimmt und daher die ILs mit den Kationen [bmim] - [hbim] - [H222N] eine vergleichbare Acidität, bei gleichem Anion aufweisen. Die Struktur des Anions hingegen führt zu sehr großen Aciditätsunterschieden von Protonen in der IL, was zur Aufstellung einer Aciditätsskala [44] führte.

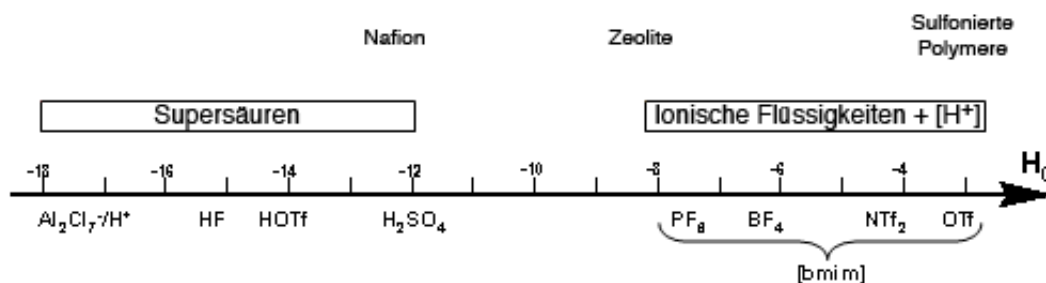


Abbildung 3.13: Die von *Gilbert* erarbeitete Aciditätsskala für Protonen in ionischen Flüssigkeiten.

Der Aciditätsgewinn von Protonen in einer ionischen Flüssigkeit lässt sich über die Solvatisierung des Protons in einer ionischen Flüssigkeit erklären. Die von *Gilbert* aufgestellte Aciditätsskala (Abb. 3.13) ordnete die Anionen von ionischen Flüssigkeiten in folgende Aciditätsreihenfolge: $[\text{PF}_6] > [\text{BF}_4] > [\text{NTf}_2] > [\text{OTf}]$. Erstaunlich ist hierbei die vergleichsweise geringe Acidität von $(\text{NTf}_2)_2^-$ -Salzen, da diese aufgrund der geringen Koordination in der Vergangenheit als „nicht koordinierend“ bezeichnet wurden [45]. Hierbei wird ein Phänomen deutlich, das bei der Brønstedacidität in ionischen Flüssigkeiten eine elementare Rolle spielt. Vergleichen lässt sich dieses Phänomen mit dem Nivellierungseffekt des Wassers. Eine starke Säure wird in Wasser immer zu H_3O^+ hydrolysiert, so dass die stärkste in Wasser existierende Säure das Hydroniumion selber ist. Gleicher Effekt tritt in der ionischen Flüssigkeit auf. Würde in einem hypothetischen Beispiel ein isoliertes Proton in einer ionischen Flüssigkeit gelöst, so würde dieses umgehend ein IL-Anion protonieren. Die größtmögliche Acidität in einer ionischen Flüssigkeit ist daher die des protonierten IL-Anions. Für $[\text{OTf}]$ -Salze ist dies Trifluormethansulfonsäure **61**, bei $[\text{NTf}_2]$ -ILs das Trifluormethansulfonimid **64**. Beides sind Verbindungen bei denen das

Proton in einer kovalenten Bindung fixiert ist. Bei den IL-Anionen wie BF_4^- die erheblich stärkere Aciditäten erzeugen, ist es nicht möglich eine kovalente Bindung zwischen Proton und Anion aufzubauen. Hieraus resultiert die höhere Acidität, weil nur in diesem Fällen das freie Proton die stärkstmögliche Säure ist. Aus gleichem Grund muss die verwendete IL von größtmöglicher Reinheit sein. Jede Verunreinigung, ob Halogenid-Ion, Wasser oder andere Verbindung, setzt das Aciditätspotenzial der IL herab, da zunächst die Verunreinigungen protoniert werden und so die Konzentration der freien Protonen abfällt.

3.4 Brønstedsäuren in der asymmetrischen Organokatalyse

Bei der Brønstedsäure katalysierten asymmetrischen Organokatalyse erwiesen sich von BINOL abgeleiteten Phosphorsäurederivate als besonders effektiv [46]. Die herausragende Effizienz von chiralen Binaphthylphosphorsäuren wurde erstmalig von *Akiyama et al.* 2004 [12] in einer asymmetrischen Mannich-artigen-Reaktion von Aldiminen (**65** und **66**) und Ketensilylacetal **67** gezeigt (Abb. 3.14).

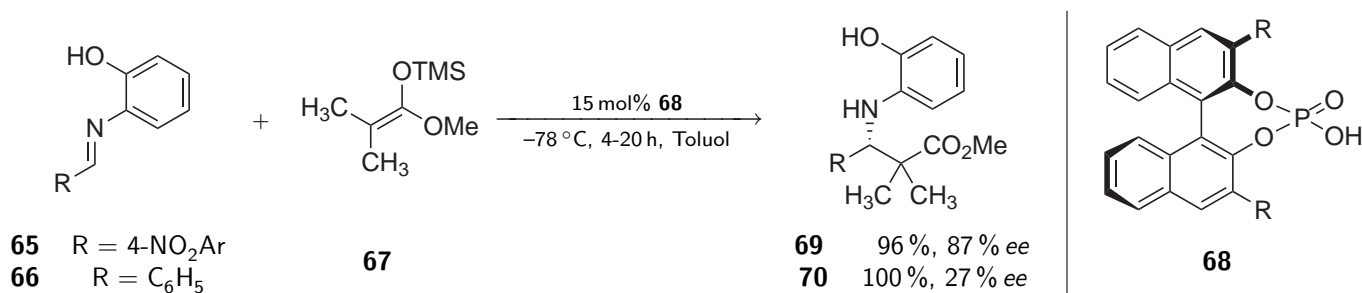


Abbildung 3.14: Aktivierung von Aldiminen mit chiralen Brønstedsäuren in einer Mannich-analogen Reaktion.

Für elektronenarme Systeme wie nitrosubstituierte aromatische Aldimine konnten bei sehr guten Ausbeuten Enantiomerenüberschüsse bis 87 % erzielt werden. Von Benzaldehyd abgeleitete Aldimine hingegen konnten zwar quantitativ umgesetzt werden, jedoch lediglich mit 28 % ee. Der Versuch, die Acidität der Phosphorsäure zu erhöhen wurde von *Akiyama et al.* ein Jahr später publiziert [47]. Durch Verwendung von elektronenarmen Alkoholen, wurde nun versucht mit TADDOL-basierenden Katalysatoren **71** die Reaktion weiter zu optimieren (Abb. 3.15, S. 33).

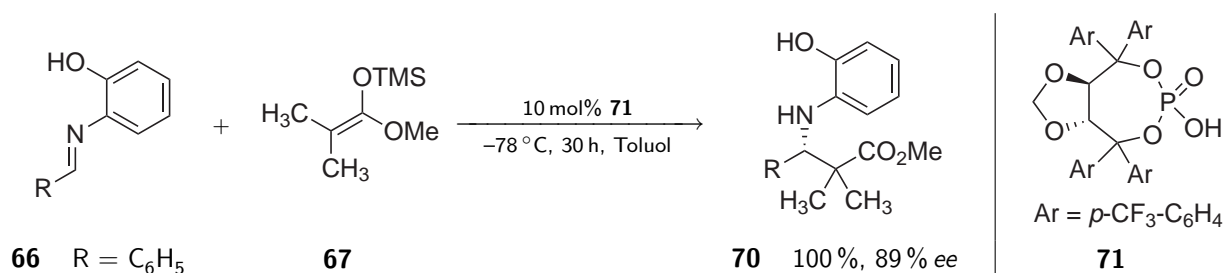


Abbildung 3.15: Aktivierung von Aldiminen mit einer TADDOL-Brønstedtsäure.

Durch den Einsatz der TADDOL-Phosphorsäure **71** konnte der Enantiomerenüberschuss in der *Mannich*-Typ-Reaktion unsubstituierter Aldimine auf 89 % bei gleichzeitiger Halbierung der Katalysatorladung gesteigert werden.

Eine Erweiterung der Substrate die mit der Acidität von Phosphorsäuren umgesetzt werden konnten, wurde von *Antilla et al.* beschrieben [13]. Inspiriert von den Vorarbeiten von *Akiyama* konnte gezeigt werden, dass auch Amide durch Brønstedtsäurekatalyse an BOC geschützte Imine addieren können und hierbei durch die Verwendung von chiralen Phosphorsäuren sehr gute Enantioselektivitäten möglich sind (Abb. 3.16).

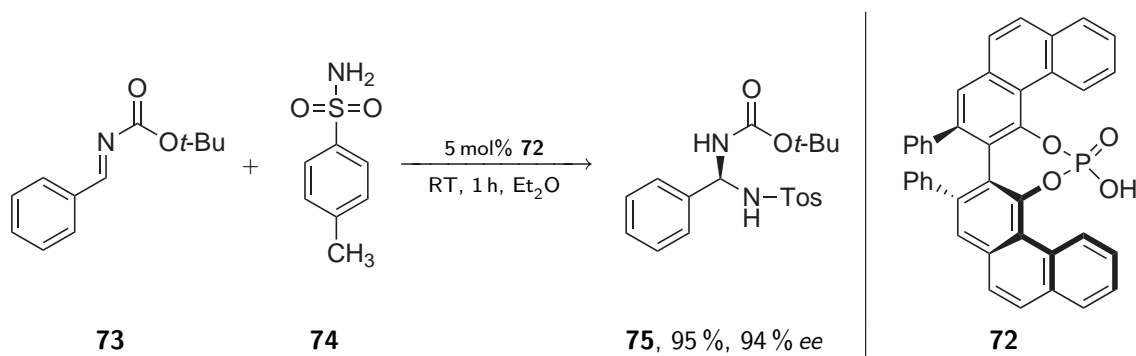


Abbildung 3.16: Aktivierung von BOC geschützten Iminen durch chirale Brønstedtsäuren [13].

Die nächste Entwicklung zu stärkeren Brønstedtsäuren, mit denen es erstmals möglich war, eine direkte *Mannich*-Reaktion durchzuführen, stellten *Terada et al.* vor [14]. Durch den Austausch der Hydroxylgruppen vom (*R*)-BINOL **34** durch elektronenarme Amine wurde mit den Phosphordiamidsäuren **76** eine neue Katalysatorklasse geschaffen. So war es erstmals möglich, 1,3-Dicarbonylverbindungen mit BOC geschützten Iminen in hohen Ausbeuten, jedoch schlechten Enantioselektivitäten zu verknüpfen (Abb. 3.17, S. 34).

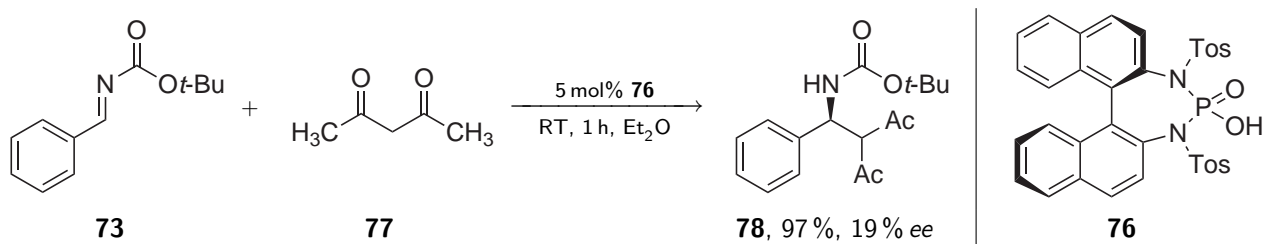


Abbildung 3.17: Reaktion von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit BOC geschützten Iminen nach *Terada et al.* [14].

Das bisher acideste Phosphorsäurederivat **79** wurde bisher von *Nakashima* und *Yakamoto* vorgestellt [15]. Anstatt die freie Phosphorsäure zu verwenden, wurde von dieser das korrespondierende *N*-Triflylphosphoramid eingesetzt. *Nakashima et al.* berichteten über eine hoch enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion [15], die ausgehend von Ethylvinylketon und Silyloxidienen in fast quantitativer Ausbeute einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 91 % ermöglicht (Abb. 3.18).

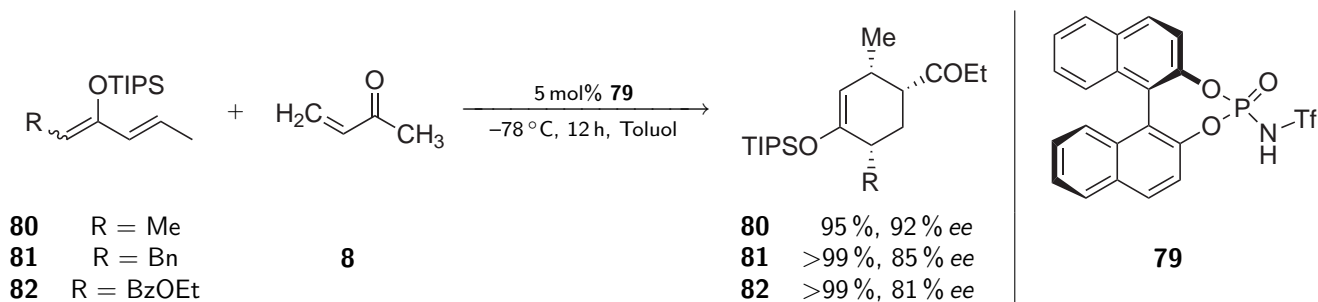


Abbildung 3.18: *Diels-Alder*-Reaktion zwischen Ethylvinylketon **8** und Silyloxidienen nach *Nakashima et al.* [15].

Durch die hohe Acidität der Phosphorsäure **83** konnten *Rüping et al.* [16] eine *Nazarov*-Cyclisierung von Dienonen verwirklichen und somit einen Zugang zu enantiomerenreinen Pentenonen ermöglichen. Zudem war dies das erste Beispiel für eine organokatalytische Elektrocyclisierung [46] (Abb. 3.19, S. 35).

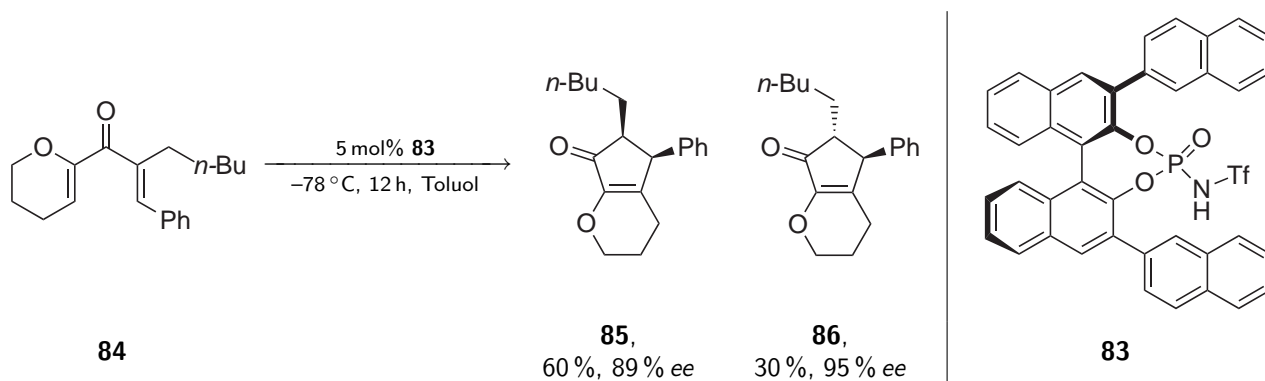


Abbildung 3.19: Erstes Beispiel für eine organokatalytische Electrocyclisierung mit Brønstedsäuren von Rüping *et al.* [16].

Bis Ende 2008 war die Säurestärke von chiralen Brønstedsäuren nicht ausreichend, um durch Organokatalyse die Aktivierung von nicht konjugierten Ketonen, Aldehyden, Alkoholen und C-C Doppelbindungen zu ermöglichen.

3.4.1 Anwendung chiraler Sulfonimide

Ein sehr gutes Beispiel für eine bisher nicht mit chiralen Brønstedsäuren durchführbare Reaktion stellt die Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41** da (Abb. 3.20).

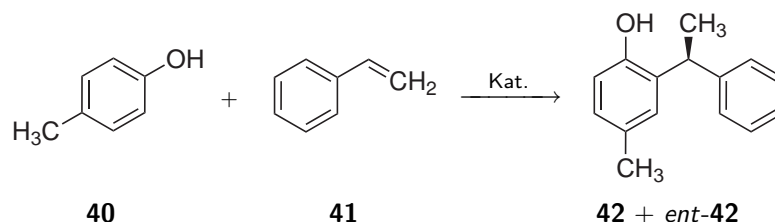


Abbildung 3.20: Prinzip der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

Diese Reaktion wurde bisher mit unterschiedlichen Katalysatoren umgesetzt. Einerseits von Beller *et al.* [48] als klassische *Friedel-Crafts*-Alkylierung mit $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ als Katalysator, wobei ein quantitativer Umsatz bei 99 % Ausbeute erhalten wurde. Andere Beispiele zeigen die Reaktion unter Katalyse mit Brønstedsäuren. Kehe patentierte 1955 eine Methode zur Darstellung alkylierter Phenole mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator [49]. Die Reaktion konnte in sehr hohen Ausbeuten bezüglich der Alkylierung durchgeführt werden, hatte jedoch eine sehr schlechte Selektivität. Die mono alkylierte Verbindung **87** konnte lediglich zu 3 % erhalten werden, dafür jedoch zu 92 % das dialkylierte *p*-Kresol **40**. Dieses Beispiel zeigt das die Reaktion auch durch Brønstedsäuren katalysiert werden kann. Berkessel *et al.* [50–52] nutzen neben anderen konzentrierte Schwefelsäure als Katalysator, wodurch Ausbeuten des einfach alkylierten *p*-Kresolderivates **87** von

70 % möglich waren. Eine enantioselektive Darstellungsmöglichkeit des Produktes **87** wurde bisher nicht berichtet.

3.5 Synthese aliphatischer Sulfonsäuren

Einen umfassenden Überblick über allgemeine Darstellungsmethoden von Alkylsulfonsäuren gibt das Buch: Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 9: "Schwefel-, Selen- und Tellurverbindungen", Kapitel A.I "Herstellung von Alkylsulfonsäuren". Eine kurzer Ausschnitt, der zum Verständnis dieser Arbeit dienen soll, sei hier aufgeführt.

In der Regel sind die Verfahren zur Herstellung von aliphatischen Sulfonsäuren durch harsche Bedingungen gekennzeichnet. Eine einfache und weniger harsche Methode zur Darstellung von Sulfonaten aus Alkylhalogeniden wurde von *Strecker et al.* [53] beschrieben. Hierzu wird ein Alkylhalogenid in Wasser mit Natriumsulfit und Tetrabutylammoniumbromid als Katalysator erhitzt (Abb. 3.21).

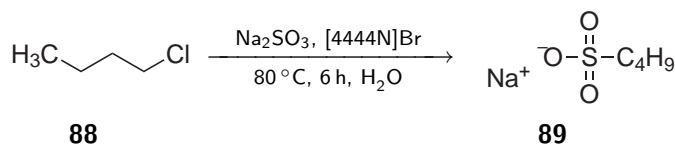


Abbildung 3.21: Darstellung von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen [53].

Das Verfahren eignet sich besonders gut für die Darstellung terminaler aliphatischer Sulfonsäuren, besitzt jedoch zwei bedeutsame Einschränkungen: Zum einen muss das Halogenalkan in Wasser oder zumindest in einem Methanol-Wasser-Gemisch teilweise löslich sein. Ist dies nicht der Fall, so kann trotz Einsatz eines Phasentransferkatalysators kaum Umsatz erreicht werden. Zum Anderen funktioniert diese Reaktion nur bei terminalen Halogenalkanen in guter Ausbeute von >70 %. Ist das Halogenalkan an ein sekundäres Kohlenstoffatom gebunden, so ist die Ausbeute durchweg schlechter und selten über 25 %. Tertiäre Halogenide ergeben bei dieser Reaktion ausschließlich Olefine. Eine weitere milde Methode ist der Umsatz von Sulfiten mit Alkoholaten bzw. Alkylsulfaten in Gegenwart von katalytischen Mengen Kaliumiodid (Abb. 3.22) [54].

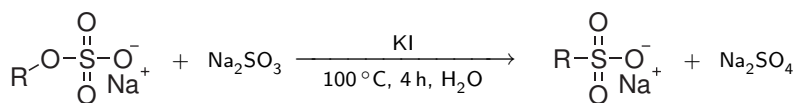


Abbildung 3.22: Darstellung von Sulfonsäuren aus Alkylsulfaten [54].

Corey *et al.* stellten die bisher einzige allgemein gültige Methode vor, um aus chiralen Alkoholen die stereochemisch invertierten Sulfonsäuren zu erhalten [5]. Die Synthese weist hohe Ausbeuten bei gleichzeitig geringer Stufenzahl auf und verläuft über eine Mitsunobu-Invertierung von Alkoholen in Gegenwart von Thioessigsäure (Abb. 3.23).

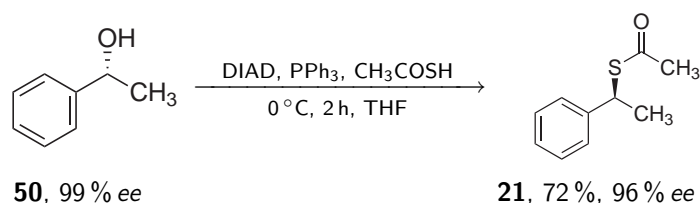


Abbildung 3.23: Mitsunobu-Invertierung von (*R*)-Phenylethanol **50** nach Corey *et al.* [5].

Im allgemeinen sind Sulfonsäurederivate auch durch Oxidation von Schwefelverbindungen niedrigerer Oxidationsstufen zugänglich. Hierfür eignen sich nahezu alle Schwefelverbindungen. Zusätzlich kann bei geschickter Wahl des Oxidationsmittels auch die Oxidationsstufe des Produktes gesteuert werden, so dass auch die Oxidation ein selektiver Prozess ist. Zwei Methoden sind hierbei von besonderer Bedeutung für das Verständnis dieser Arbeit.

Ausgehend von dem nach Corey *et al.* hergestellten Thioethylestern **21** können die Sulfonsäuren in einem Schritt durch Oxidation mit Peressigsäure erreichen (Abb. 3.24).

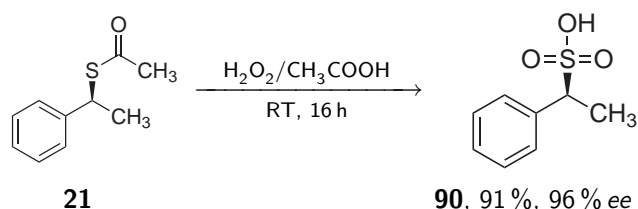


Abbildung 3.24: Oxidation des Thioethers **21** zur Sulfonsäure **90** nach Corey *et al.* [5].

Die Peressigsäure wird *in situ* aus Essigsäure und H_2O_2 generiert und nach der Reaktion durch azeotrope Destillation mit Heptan entfernt. Vorteil dieser Darstellungsmethode war vor allem, dass es nur zu im geringfügigen Maß zur Racemisierung des Stereozentrums kommt. Darüber hinaus können in nur zwei Schritten Sulfonsäuren aus Alkoholen erstellt werden (bei Ausbeuten von etwa 80 % über beide Schritte).

Durch Einleiten von Chlorgas in Wasser lassen sich Thiocyanate direkt in die entsprechenden Sulfonsäurechloride umwandeln. Diese Methode wurde von Johnson und Douglass am Beispiel von Ethylthiocyanat **91** beschrieben [55] und lieferte das Sulfonsäurechlorid **92** in sehr guter Reinheit und guter Ausbeute von 79 %.

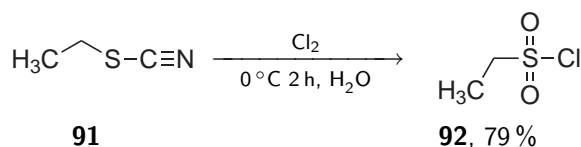


Abbildung 3.25: Oxychlorierung des Rhodanits zum Sulfonsäurechlorid **92** [55].

Eine weitere Methode zur Darstellung von chiralen Sulfonsäuren wurde über eine enantioselektive α -Alkylierung von Benzylsulfonsäuren von *Enders et al.* [56] publiziert. Um eine chirale Induktion auf die nicht chirale Sulfonsäure **93** zu erhalten, wurde diese zunächst mit dem Zucker **94** in das chirale Sulfonat **95** überführt (Abb. 3.26).

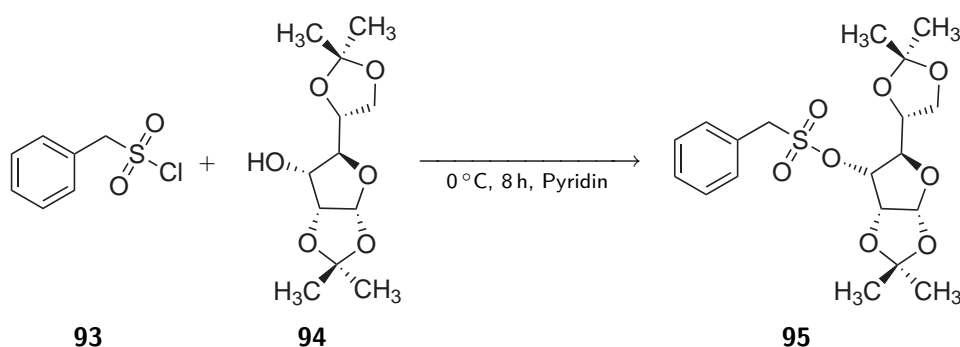


Abbildung 3.26: Addition von Diacetonfructose **94** an Benzylsulfonylchlorid **93**.

Anschließend konnte das chirale Sulfonat **95** mit einfachen Mitteln α -alkyliert werden, um so den Zugang zum chiralen Sulfonsäurederivat **96** zu ermöglichen (Abb. 3.27).

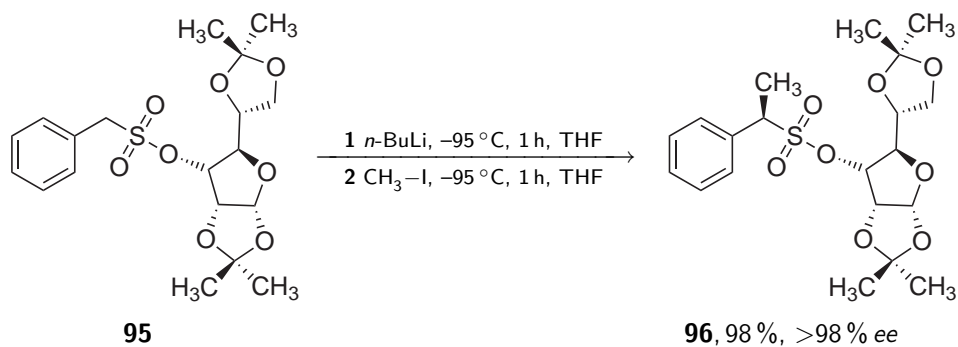


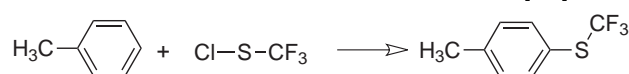
Abbildung 3.27: Enantioselektive Alkylierung des Benzylsulfonats **95**.

Die Aufarbeitung erfolgte über Hydrierung mit Pd/C in Ethanol zu der freien Sulfonsäure. Die α -Alkylierung funktioniert mit sehr guten Enantioselektivitäten bei Anwesenheit eines aromatischen Restes, bricht jedoch dramatisch ein, sofern anstatt eines Aromaten ein aliphatischer Rest vorhanden ist.

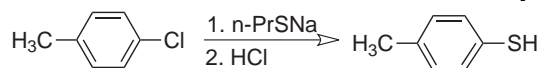
3.6 Synthese von aromatischen Schwefelverbindungen

Die Chemie der organischen Schwefelverbindungen ist ein breit gefächertes und eigenständiges Forschungsgebiet, das auch in der modernen organische Chemie ständig zu neuen Entwicklungen führt [57]. Viele aktuelle pharmazeutische Motive beinhalten aromatische Schwefelderivate in den unterschiedlichsten Oxidationsstufen **97**. Die Herstellung dieser Verbindungen resultiert im Normalfall aus einem gezielten Bindungsaufbau der Aryl-Schwefel Bindung innerhalb der Synthese, da die Vielfalt der natürlich vorkommenden Thioaryle sehr eingeschränkt ist. Die existierenden Darstellungsmethoden für Aryl-Schwefel-Bindungen lassen sich nachfolgend in sechs Kategorien einteilen.

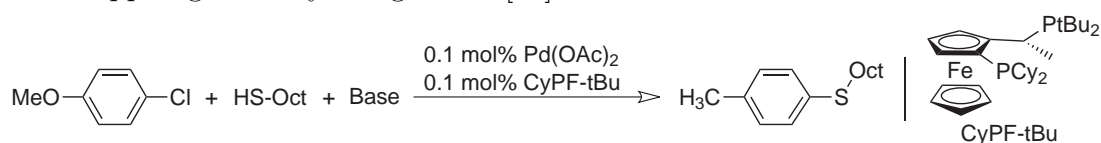
1. Elektrophile aromatische Substitution [58]



2. Nukleophile aromatische Substitution [59]



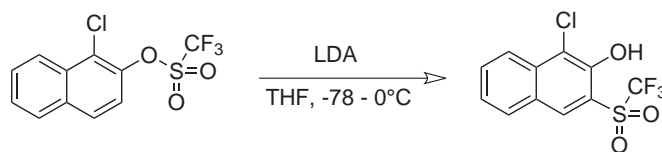
3. Kreuzkupplung von Arylhalogeniden [60]



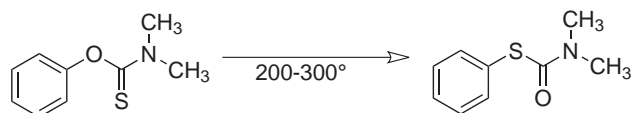
4. Reaktion von Metallorganylanen mit elektrophilen Schwefelquellen [61]



5. *Ortho*-Umlagerung von Schwefelsubstituenten [62]



6. *Ips*o-Umlagerung von Schwefelsubstituenten [63]



Eingeteilt in diese Kategorien lässt sich erkennen, dass die Darstellung von Schwefelarylen letztendlich bis auf eine Ausnahme entweder über halogenierte Aromaten [59–61]

abläuft oder über Nachbargruppeneffekte von Substituenten, welche die Selektivität bei aromatische Substitutionen und Umlagerungen (1-5) dirigieren. Die verbleibende Ausnahmen sind *Ips*o-Umlagerungen (von lat. *ipsum* = selber) von Schwefelsubstituenten wie die Schönberg- [64] oder Newman-Kwart-Umlagerung [63]

Beide *Ips*o-Umlagerungen basieren auf einer Aryl-Sauerstoffbindung (Ar-O), welche ausgehend von den jeweiligen Phenolderivaten weiter umgesetzt wurde. Im Falle der Schönberg-Umlagerung muss das Phenol mit Phenoxythiocarbonylchlorid (PhOC(=S)Cl) zum Thionkohlsäureester **98** umgesetzt werden. Unter Erhitzen (240 °C) lagert der Thionester **98** dann, auf der durch den *p*-Chlor Substituent aktivierten Seite des Moleküls, zu dem Thiolkohlsäureester **99** um (Abb. 3.28).

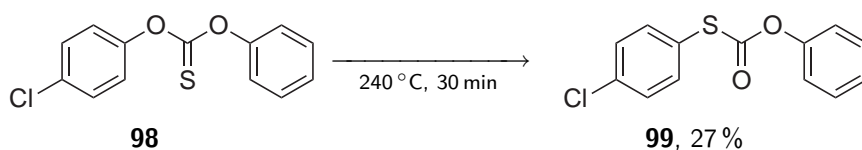


Abbildung 3.28: Beispiel für die Schönberg-Umlagerung [64].

Um Ausbeuten von mehr als 50 % des Phenols zu erhalten, ist die Anwesenheit einer nicht teilnehmenden Arylgruppe mit geringerer Aktivität notwendig. Dies, und die ohnehin schon schlechte Ausbeute, führte dazu, dass diese Reaktion in der Literatur relativ wenig Beachtung fand. Dennoch baut auf der Vorarbeit von *Schönberg et al.* [64] die Newman-Kwart-Umlagerung auf. Für diese wird das Phenolderivat in ein Thiocarbamat überführt und anschließend ebenfalls unter thermischen Bedingungen umgelagert (Abb. 3.29).

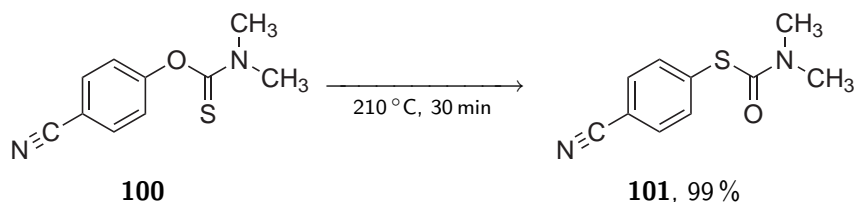


Abbildung 3.29: Die Newman-Kwart-Umlagerung am Beispiel von 4-Cyanophenol-*N,N*-dimethylthiocarbamats **100** [65].

Die Ausbeuten schwanken auch hier je nach Substituent, liegen aber deutlich höher als jene der Schönberg-Umlagerung. Die Umlagerungen ergeben bessere Resultate, je größer der Maßstab ist, in welchem diese durchgeführt werden [63]. Nach zahlreichen Studien über die Reaktivität der Carbamate und den Einfluss der Zweitsubstituenten [66], wurde ein Mechanismus für die vergleichbaren *Ips*o-Umlagerungen vorgeschlagen [67] (Abb. 3.30, S. 41), den auch die später ermittelte Reaktionskinetik [68] untermauerte.

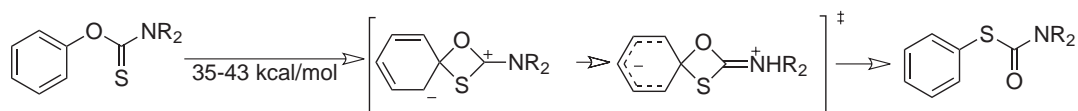


Abbildung 3.30: Der postulierte Mechanismus der Newman-Kwart-Umlagerung [63].

Substituenten mit -I oder -M Effekt erniedrigen die Aktivierungsenergie und reduzieren somit die nötige Reaktionstemperatur, da hier die negative Ladung des Übergangszustandes besser im Aromaten stabilisiert wird (Abb. 3.31). Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür bilden die *N*-acetylierten Salze von *o*-(2-Pyridyl) bzw. *p*-(4-Pyridyl)-*N,N*-dimethylthiocarbamat **102**. Durch einen quaternären Stickstoff im Aromaten wird die negative Ladung des Übergangszustandes kompensiert. Diese Salze lagern daher beide spontan bei 23 °C um und untermauern damit den postulierten Mechanismus.

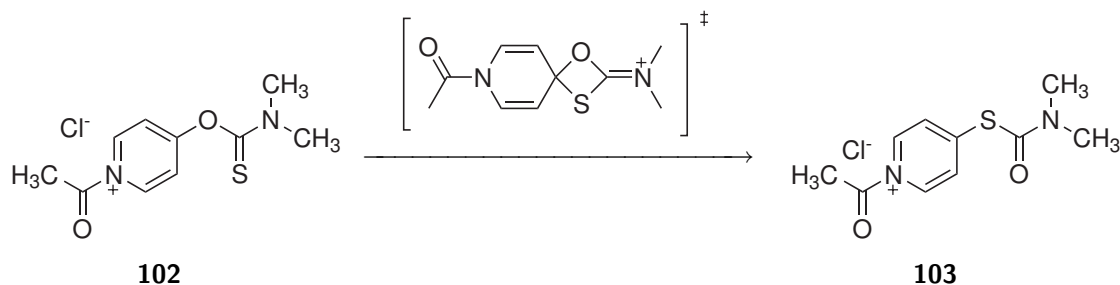


Abbildung 3.31: Newman-Kwart-Umlagerung bei Raumtemperatur als Indiz für den postulierten Mechanismus.

Ein geringer sterischer Anspruch von *ortho*-Substituenten ($R = \text{Me}$) reduziert ebenfalls die Aktivierungsenergie. In diesem Fall ist die Rotation um die Ar-O Bindung eingeschränkt, was sich in einer verringerten Aktivierungsentropie niederschlägt (Abb. 3.32).

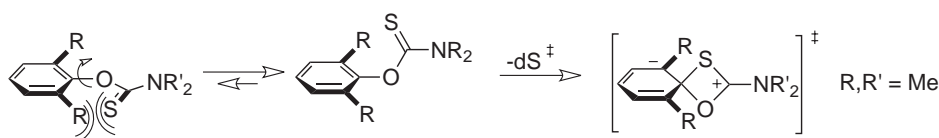


Abbildung 3.32: *Ortho*-Substituenten begünstigen in Folge einer Rotationseinschränkung die Geometrie des Übergangszustandes.

Sterisch zu anspruchsvolle Nachbargruppen (*tert*.-Butyl u.a.) nivellieren diesen Effekt, da nun die sterische Hinderung beim nukleophilen Angriff zu groß ist (Abb. 3.33).

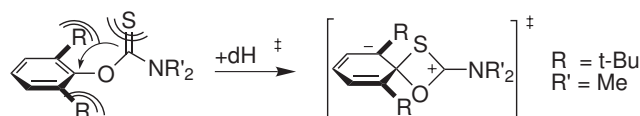
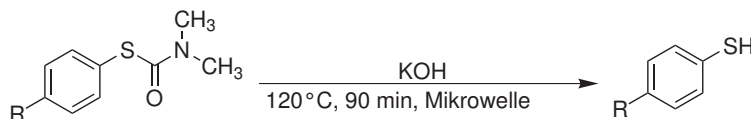


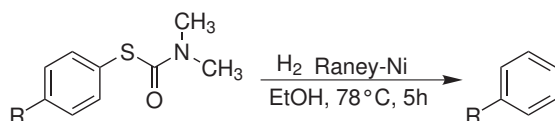
Abbildung 3.33: Sterisch zu anspruchsvolle Substituenten behindern den nukleophilen Angriff.

Ausgehend von den durch *Ipso*-Umlagerungen erhältlichen *S*-Arylthiocarbamaten lassen sich diverse Schwefelverbindungen in einem Schritt herstellen oder der Schwefelsubstituent am Aromaten komplett eliminieren.

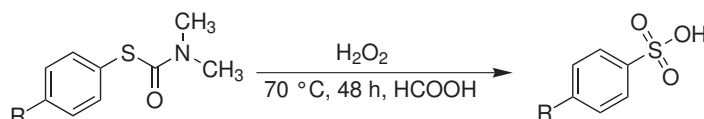
1. Thiole durch Verseifen mit NaOH (KOMe oder $[H^-]$ [69].



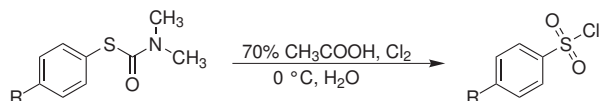
2. Freie Aryle durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel [70, 71].



3. Sulfonsäuren durch Oxidation mit H_2O_2 und Ameisensäure [72].



4. Sulfonsäurechloride durch Oxidation mit Chlorgas und Essigsäure [73, 74].



Die Herstellung von Sulfonsäurechloriden nach Absatz 4 durch Oxidation mit Chlorgas und Essigsäure ist für diese Arbeit von besonderem Interesse. Die hypochlorige Säure (HOCl) als vorherrschendes Oxidationsmittel in dieser Reaktion kann auch anderweitig erzeugt werden, was durch die Arbeiten von *Nishiguchi et al.* [75] gezeigt wurde. Aus *N*-Chlorsuccinimid **19** lässt sich unter sauren Bedingungen kontrolliert die hypochlorige Säure darstellen und somit Thiophenylacetat **104** zu Benzylsulfonsäurechlorid **105** oxidieren (Abb. 3.34).

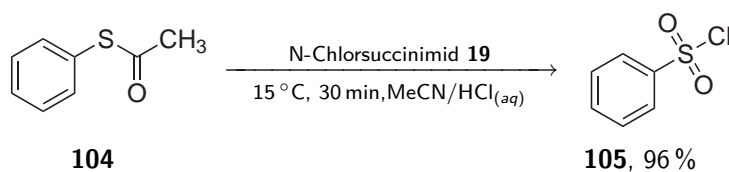


Abbildung 3.34: Oxychlorierung von Thioacetaten [75].

3.7 Synthese von Sulfonamiden und Imiden

3.7.1 Sulfonamide

Die Darstellung von Sulfonamiden auf Basis von Aminosäuren wurde von der Gruppe um *Ohno* am Beispiel von Aminosäuren mit neutralen Resten beschrieben. Die Aminosäuren wurden nach Überführung in ihre Methylester am Stickstoff mit einer Triflyl-Gruppe substituiert [76]. Hierfür setzt die Synthese (Abb. 3.35) jedoch voraus, dass sich kein stärkeres Nucleophil als das Amin, welches den Triflylrest erhalten soll, in der Aminosäure befindet.

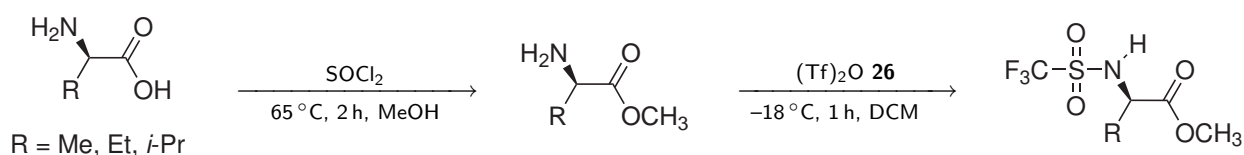


Abbildung 3.35: Synthese von *N*-Triflylaminosäureester nach *Ohno* [76].

Dies schränkte die Anwendung dieser allgemeinen Synthese auf unfunktionalisierte Aminosäuren mit neutralen Resten, wie Alanin, Valin oder Isoleucin ein. Die nach Abb. 3.35 hergestellten *N*-Triflylaminosäureester ließen sich durch Verseifung mit Natronlauge wieder in die freien Carbonsäuren überführen [77].

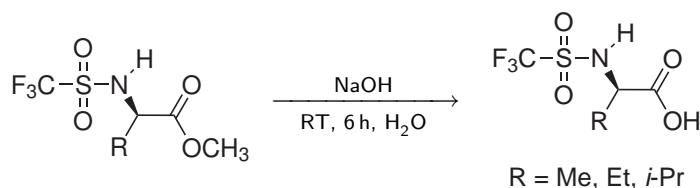


Abbildung 3.36: Verseifung von *N*-Triflylaminosäuren mit Natronlauge [77].

3.7.2 Sulfonimide

Die Darstellung von Sulfonimiden unterscheidet sich grundlegend in der Art der verwendeten Sulfonsäure. Aromatische Sulfonimide können in der Regel problemlos unter Zuhilfenahme einer schwachen Base aus Sulfonsäurechlorid und Sulfonsäureamid hergestellt werden. Hierfür genügen leicht erhöhte Temperaturen (Abb. 3.37, S. 44).

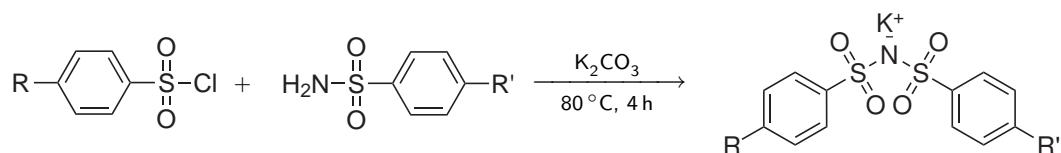


Abbildung 3.37: Darstellung aromatischer Sulfonimidsalze.

Die Darstellung aliphatischer Sulfonimide kann durch den Einsatz stärkerer Basen erfolgen, unter der Voraussetzung das das Sulfonsäurechlorid ein α -ständiges Proton besitzt. Hierdurch bildet sich nach Deprotonierung ein Sulfen [78], welches an sehr schwache Nukleophile, wie aliphatische Sulfonamide, problemlos addieren kann (Abb. 3.38).

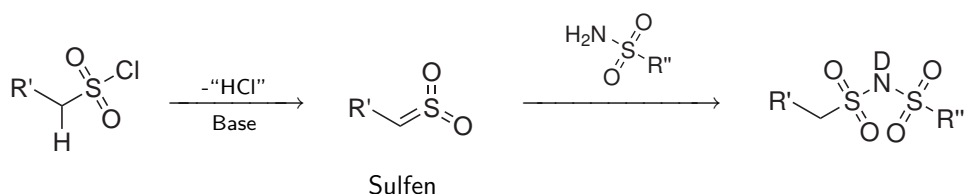


Abbildung 3.38: Darstellung aliphatischer Sulfonimide mit α -Wasserstoff.

Eine Herausforderung bei der Synthese von Sulfonimiden bilden die perfluorierten und aliphatischen Sulfonsäuren ohne α -Protonen. Diese lassen sich weder über eine Base zum Sulfen umsetzen, noch sind die korrespondierenden Sulfonamide nach Deprotonierung ausreichend nukleophil um ein Sulfonsäurechlorid angreifen zu können. Einen Ausweg zeigt die Synthese von Trifluormethansulfonimid **106** ($\text{HN}(\text{Tf})_2$). Hier wird die nukleophilie des Sulfonamides **107** über ein Natriumsilylsulfonamid **108** erhöht und so der Aufbau zum Sulfonimidsalz **109** ermöglicht Abb. 3.39 [79].

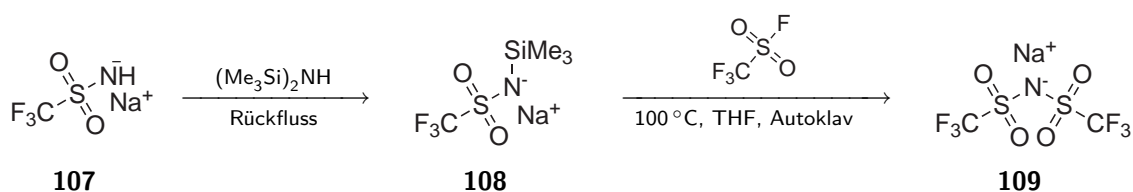


Abbildung 3.39: Ausschnitt aus der Herstellung von Trifluormethansulfonimid.

Während der Entstehung dieser Arbeit wurde eine neue Darstellungsmethode perfluorierter Sulfonimide von *Toulgoat et al.* [6] beschrieben. Durch die Einführung einer Benzylschutzgruppe **23** als Stickstoffquelle ist die Nukleophilie des Sulfonamides deutlich erhöht. Hierdurch können Sulfonamide in hervorragender Ausbeute mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid **26** zum *N*-Benzylgeschützten Sulfonimid **110** umgesetzt werden (Abb. 3.40, S. 45).

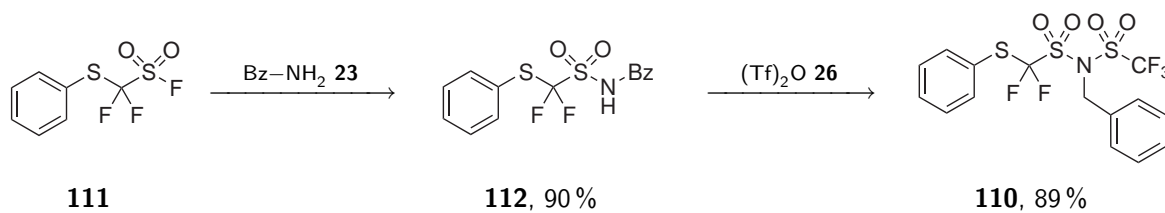


Abbildung 3.40: Effiziente Synthese von benzylgeschützten Sulfonimiden nach *Toulgoat et al.* [6].

Aufgrund der sehr stark Elektronen ziehenden Sulfonsäuregruppen, ließ sich die Benzylschutzgruppe bereits in Anwesenheit von sehr schwachen Nukleophilen wie Ethanol abspalten (Abb. 3.41).

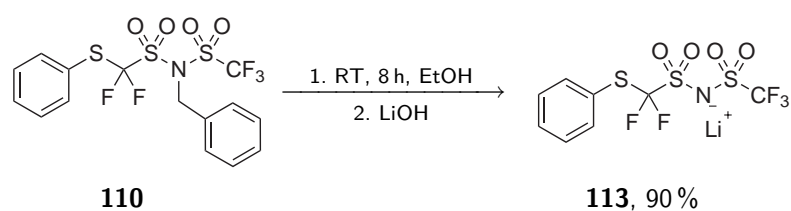


Abbildung 3.41: Entschützung des *N*-Benzylsulfonimides mit schwachen Nukleophilen wie Ethanol nach *Toulgoat et al.* [6].

4 Zielsetzung

Obwohl in der Literatur kaum Beispiele für eine erfolgreiche stereochemische Induktion durch ein chirales Lösemittel existieren, wurde eine Vielzahl von chiralen ionischen Flüssigkeiten entwickelt [80–86]. Das erste wirklich überzeugende Beispiel einer chiralen ionischen Flüssigkeit, in welcher eine Katalyse mit signifikanten Enantiomerenüberschuss ablief, wurde 2006 von *Leitner et al.* [39] vorgestellt. In einer Aza-Baylis-Hillman-Reaktion konnten 89 % *ee* bei 39 % Umsatz erhalten werden. Erfolgreiche Beispiele wie dieses sind in der Literatur sehr selten und somit bleibt die Anwendung von chiralen Lösemitteln in der stereoselektiven Synthese eine große Herausforderung.

Aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe *Giernoth* [45] konnte gezeigt werden, dass das “nicht koordinierende Anion” Trifluormethansulfonimid (NTf_2^-) sehr wohl zur Koordination fähig ist. Eine chirale Variante des NTf_2^- ist jedoch bisher in der Literatur, bis auf eine Ausnahme, unbekannt. Da ionische Flüssigkeiten mit NTf_2^- -Anion stets einen besonders geringen Schmelzpunkt aufweisen [19], könnten Reaktionen mit einem chiralen NTf_2^- -Anion auch noch bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden. Ein Vorteil der etwas schwächeren Koordination von Sulfonimiden ist, dass diese in protonierter Form äußerst starke Säuren darstellen. Somit würde bei einer erfolgreichen Synthese für chirale Sulfonimide gleichzeitig eine völlig neue Katalysatorklasse erschlossen werden. Das bisher einzige Beispiel für ein chirales Sulfonimid findet sich in einem französischen Patent (Abb. 4.1) [87]. Vermutlich weil die verwendete Camphersulfonsäure die nahezu einzige kommerziell verfügbare chirale Sulfonsäure ist, sind bisher keine weiteren Beispiele gefolgt.

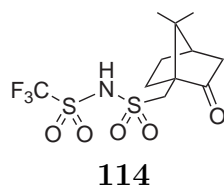


Abbildung 4.1: *N*-(Trifluormethansulfonyl)-*D*(+)-campher-10-sulfonamid **114** als einziges Literaturbeispiel [87] eines chiralen Sulfonimides.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine synthetische Grundlage geschaffen werden, die den Zugang zu chiralen, enantiomerenreinen Sulfonimiden ermöglicht. Dies sollte

es ermöglichen die Acidität von chiralen Brønstedtsäuren zu erhöhen um letztendlich neue Katalysatoren, für die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen herstellen zu können.

Zur Darstellung von Sulfonimiden war die Synthese von chiralen Sulfonsäurederivate essenziell. Der Zugang zu chiralen Sulfonsäuren, besonders der Zugang zu größeren Mengen, die eine Anwendung als Lösemittel möglich machen würden, konnte bisher nicht zuverlässig gelöst werden. Diesbezüglich musste zunächst eine Syntheseroute entwickelt werden, um chirale Sulfonsäuren mit geringem präparativen Aufwand aus kommerziell verfügbaren Ressourcen des *chiral pool* herstellen zu können. Um diese Herausforderung zu lösen, galt es bestehende Verfahren zur Darstellung von Sulfonsäuren zu untersuchen und diese gegebenenfalls zu optimieren.

Für die Überführung von aliphatischen Sulfonsäuren in aliphatische Sulfonimide sollte zunächst eine universell einsetzbare Synthesemethode gefunden werden. Für die aus dieser Arbeit resultierenden Sulfonimide galt es abschließend, eine Anwendung zu finden um das Potenzial dieser Katalysatorklasse zu belegen. Da Katalysatoren auf Basis des Binaphthyl-Grundgerüsts bereits herausragende Erfolge in der enantioselektiven Katalyse erbringen konnten (Kapitel 3.4) [12–14, 16, 46], sollte dieses Strukturmotiv auf ein Sulfonimid übertragen werden. Das einfachste daraus abgeleitet Strukturmotiv ohne 3,3'-Substituent ist das (*R*)-Binaphthyl-2,2'-Sulfonimid ((*R*)-**BINBAM** vom ursprünglichen, jedoch falschen Namen (*R*)**Bin**aphthyl-2,2'-bis(sulfon)**amid**) **1** und bildete ein Hauptziel dieser Arbeit (Abb. 4.2).

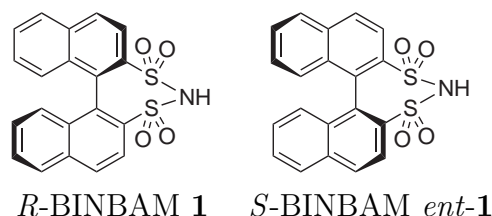


Abbildung 4.2: Enantiomere von Binaphthyl-2,2'-sulfonimid (**BINBAM**).

Da bei der Hydroarylierung von Styrol **41** mit *p*-Kresol eine enantioselektive Darstellung des Produktes **87** bisher nicht berichtet wurde, war die Anwendung von (*R*)-BINBAM als chirale Brønstedtsäuren bei dieser Reaktion ein vielversprechender Ansatzpunkt um erstmalig Umsatz mit einer chiralen Brønstedtsäure zu erhalten und eventuell chirale Induktion nachweisen zu können.

Um bei der Suche nach säurekatalysierten Reaktionen, in welchen die Acidität von BINBAM-Derivaten ausreichend ist um Umsatz zu erzeugen, nicht das (*R*)-BINBAM **1** einsetzen zu müssen, bedurfte es einer leicht darstellbaren Referenzsubstanz vergleichbarer Acidität und Struktur um Vorab testen zu können ob der ein Einsatz von BINBAM-

Derivaten überhaupt Erfolg versprechend ist. Diesen Anforderungen entsprechend musste die Referenzsubstanz ein aromatisches Sulfonylimid darstellen, welches nach Möglichkeit in einem Schritt aus günstigen, kommerziell erhältlichen Chemikalien herzustellen ist (Abb. 4.3).

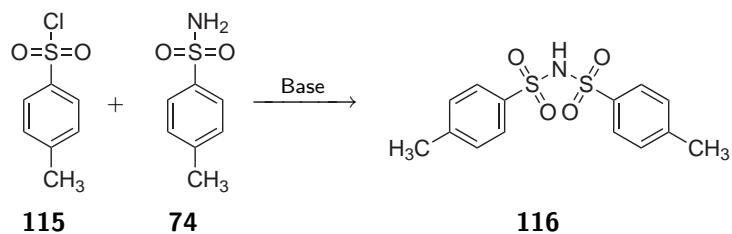


Abbildung 4.3: Synthese eines achiralen Äquivalentes für (*R*)-BINBAM 1

Da Sulfonamide auf Aminosäurebasis durch eigene Vorarbeiten [2] bereits verfügbar waren [76, 77, 86], sollten diese an der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion von *Leitner et al.* getestet werden.

5 Durchführung und Ergebnisse

5.1 Synthese von Sulfonamiden auf Basis von Aminosäuren

Die Synthese der ionischen Flüssigkeiten (**117** und **118**) mit einer freien Säurefunktion erfolgte ausgehend von *N*-Triflylaminosäureester (**2** und **3**) [2]. Dieser wird im ersten Schritt mit 0.1 molarer Natronlauge zur Säure (**4** und **5**) verseift und anschließend über Kationen-Metathese oder Neutralisation zur IL umgesetzt. Die freie Säure (*L*)-*N*-Triflylphenylalanin **5** (Tf-*L*-Phe-OH) konnte mit 80 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 5.1).

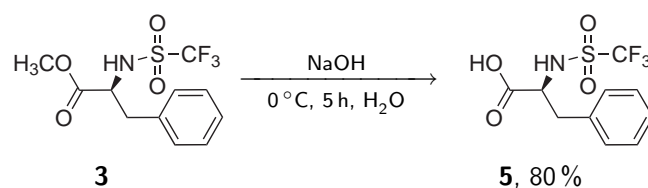


Abbildung 5.1: Darstellung der freien Aminosäure Tf-*L*-Phe-OH **5**.

Bei *N*-Triflylalaninmethylester **2** (Tf-*L*-Ala-OMe) konnte analog das freie *N*-Triflylalanin **4** (Tf-*L*-Ala-OH) in 67 % Ausbeute isoliert werden.

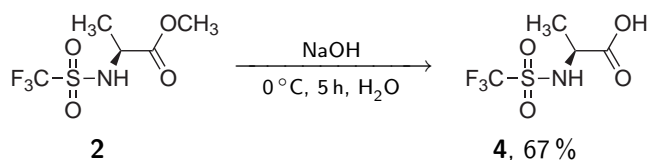
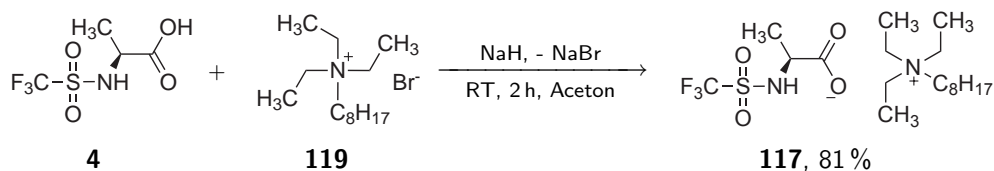
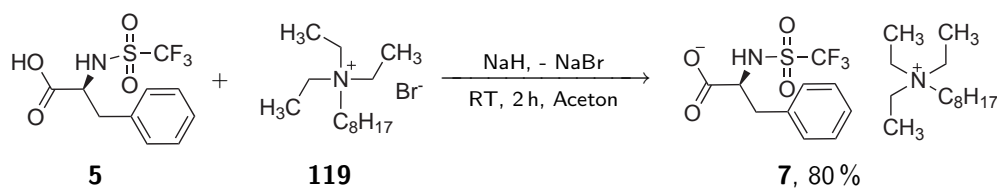


Abbildung 5.2: Darstellung der freien Aminosäure Tf-*L*-Ala-OH **4**.

Nach Deprotonierung wurde anschließend über eine Kationen-Metathese das Ammoniumkation in die Struktur eingeführt.

Abbildung 5.3: Darstellung der IL [2228N]Tf-*L*-Ala-OH **117**.

Die Ausbeute hierbei war gut und betrug für das Alaninderivat **117** 81 % (Abb. 5.3). Das Phenylalaninderivat **7** konnte mit einer Ausbeute von 80 % isoliert werden (Abb. 5.4).

Abbildung 5.4: Darstellung der IL [2228N]Tf-*L*-Phe-OH **5**.

Fast quantitative Ausbeuten in der Darstellung der IL konnten mit dem Ersatz der Metathese durch eine Neutralisationsreaktion erzielt werden. Hierzu wurde das quaternäre Ammoniumbromidsalz über einen Ionenaustauscher in das analoge Ammoniumhydroxid überführt (Abb. 5.5).

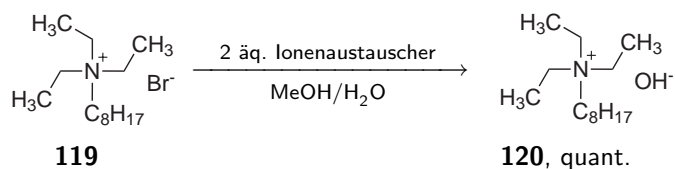


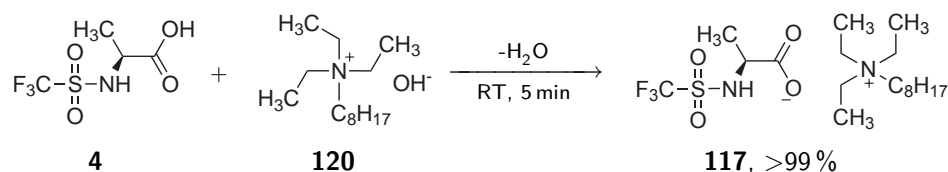
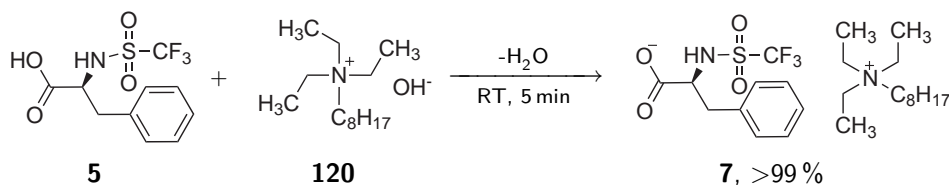
Abbildung 5.5: Austausch des Halogenid-Anions am Ionenaustauscher.

Mittels Ionenchromatographie wurde bestimmt, dass zwei Äquivalente des Ionenaustauschers ausreichend sind um das Bromid quantitativ durch Hydroxid zu ersetzen. Hierzu wurden 25 mmol des Bromidsalz in Wasser gelöst und über unterschiedliche Äquivalente des Ionenaustauschers in das Hydroxid überführt und der Bromidgehalt der so erhaltenen Lösung quantifiziert. Durch Erhöhen der Äquivalentmengen des Ionenaustauschers (über Verdünnen der Bromidlösung) konnte bestimmt werden, bei wie vielen Äquivalenten Ionenaustauscher eine quantitative Entfernung der Bromide erreicht war. Tabelle 5.1 zeigt den Gehalt der Bromide in Abhängigkeit der verwendeten Menge Ionenaustauscher.

Tabelle 5.1: Bromidgehalt der Reaktionslösung nach Austausch am basischen Ionenaustauscher

Versuch	Br-Salz [mmol]	Ionenaustauscher [mmol]	Verhältnis [mmol]	Halogenidgehalt [mg/ml]
1	25.0	25	1:1	35
2	12.5	25	1:2	2
3	5.0	25	1:5	0
4	2.5	25	1:10	0
5	1.0	25	1:25	0
6	0.5	25	1:50	0
7	25	0	–	783

Das Ammoniumhydroxid wurde nach quantitativen Umsatz am Ionenaustauscher als Lösung in Methanol und Wasser erhalten. Mit dem so erhaltenen IL-Kation mit Hydroxid-Anion wurden die *N*-Triflylaminosäuren **4** und **5** neutralisiert und so die ionischen Flüssigkeiten **117** und **7** in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (Abb. 5.6 und Abb. 5.7).

**Abbildung 5.6:** Darstellung der IL [2228N]Tf-*L*-Ala-OH **117**.**Abbildung 5.7:** Darstellung der IL [2228N]Tf-*L*-Phe-OH **7**.

Durch die Verschiebung des aciden Protons im ^1H -NMR Spektrum von **118** konnte gezeigt werden, dass die aktive Säurefunktion in ionischen Flüssigkeiten basierend *N*-Triflylaminosäuren das NH-Proton und nicht die freie Carbonsäure ist.

5.1.1 Aza-Baylis-Hillman-Reaktion in ionischen Flüssigkeiten auf Basis von Sulfonamiden

Das für die Aza-Baylis-Hillman-Reaktion als Ausgangsmaterial verwendete Imin **9** wurde in einer Kondensationsreaktion aus 4-Brombenzaldehyd **121** und *p*-Toluolsulfonamid **74** hergestellt (Abb. 5.8, S. 54).

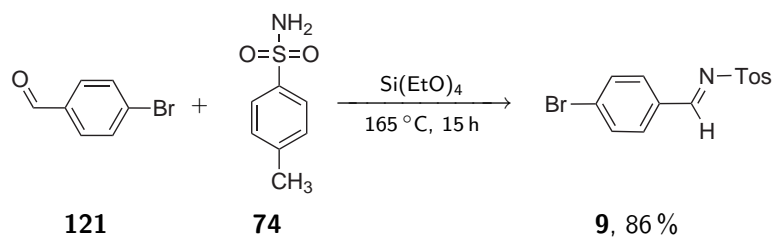


Abbildung 5.8: Darstellung des prochiralen Imins **9** für die Katalyse.

Das Imin **9** wurde nach Umkristallisieren aus Pentan und Essigester (1:1) in 86 % Ausbeute erhalten und als Ausgangsverbindung in einer Aza-Baylis-Hillman-Reaktion (Abb. 5.9) eingesetzt. Alle zuvor hergestellten Ionischen Flüssigkeiten wurden zum einen als Lösemittel getestet und zum anderen lediglich als Additiv. Um die Auswirkungen von chiralen Brønstedtsäuren auf die Reaktion zu untersuchen, wurden die Vorstufen der ILs ebenfalls als Additive getestet. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.2, S. 55 aufgeführt.

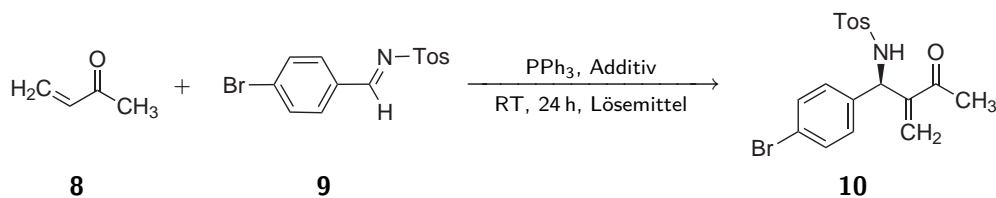
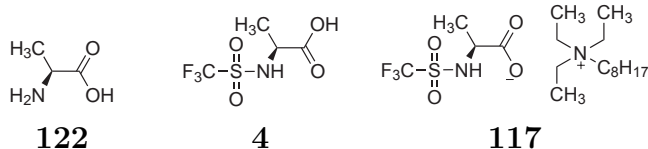


Abbildung 5.9: Aza-Baylis-Hillman-Reaktion als Testreaktion für den Einfluss chiraler Lösemittel.

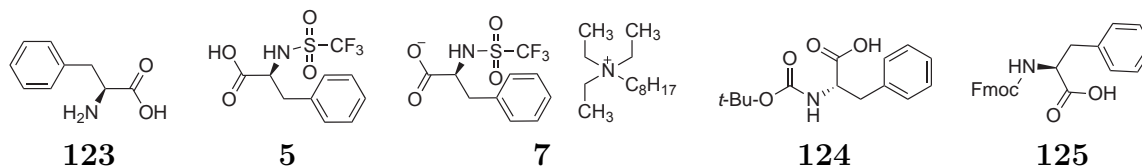
Tabelle 5.2: Ergebnisse der Aza-Baylis-Hillman Reaktion mit chiralen ILs und Additiven.

Nr.	Additiv	mol%	Lösemittel	Umsatz [%]	ee [%]
Alanin-Derivate:					
	122	10	THF	98.0	5.3
	4	10	THF	75.7	rac
	117	10	THF	73.5	rac
	—	—	117	20.6	14.6
Phenylalanin-Derivate:					
	123	10	THF	89.2	7.0
	5	10	THF	87.7	30.5
	7	10	THF	74.6	3.8
	—	—	7	74.4	rac
	124	10	THF	94.0	2.5
	125	10	THF	95.0	rac
Andere Aminosäurederivate:					
	126	10	THF	94.0	2.5
	127	10	THF	75.0	6.4
	128	10	THF	89.6	rac
Racemischer Standard ohne Additive					
	—	—	THF	48.2	rac
<i>R/S</i> -Vergleich					
	129	10	THF	83.5	4.1
	130	10	THF	80.2	2.7

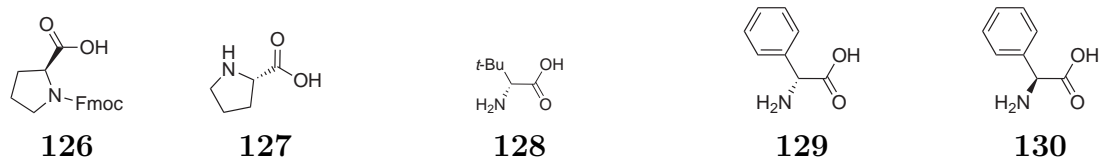
Alanin-Derivate:



Phenylalanin-Derivate:



Andere Aminosäurederivate:



Ein Vergleich der Reaktionsergebnisse mit dem Experiment 14 ohne Additiv zeigt, dass die Anwesenheit von Brønstedsäuren die Reaktion grundsätzlich beschleunigt. Der einzige Enantiomerenüberschuss oberhalb der Messungenauigkeiten ist im Experiment Nr. 8 des Aminosäureadditiv **5** mit 30 % *ee* zu finden. Mit anderen Katalysatoren konnte jedoch keine Enantioselektivität festgestellt werden.

5.2 Synthese von aliphatischen Sulfonsäuren

5.2.1 Synthese von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen

Die grundlegende Chemie wie sie von *Strecker et al.* beschrieben und anschließend von der Bayer AG durch Einsatz von Phasentransferkatalysatoren modifiziert wurde, wurde zunächst an einem einfachen terminalen, *n*-Alkylhalogenid **88** getestet (Abb. 5.10).

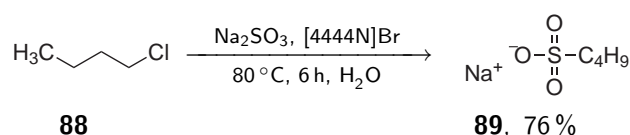


Abbildung 5.10: Darstellung von Natriumbutansulfonat **89** nach *Strecker et al.* [53].

Die Reaktion führte zu einem farblosen Pulver, welches nach Umkristallisieren aus Ethanol in 76 % Ausbeute gewonnen werden konnte. Für die Darstellung von funktionalisierten Sulfonsäuren wurde die Einwirkung von Natriumsulfit auf Dichlormethan getestet. Die Synthese der Natriumchlormethansulfonsäure **11** konnte ausgehend eines von *Lantzsch et al.* [3] beschriebenen Patents problemlos reproduziert werden (Abb. 5.11).

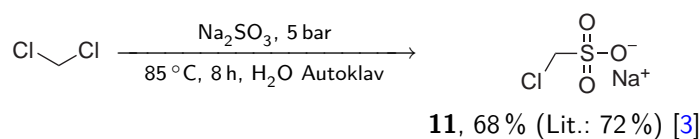


Abbildung 5.11: Darstellung von Natriumchlormethansulfonat **11** [3].

Die publizierte Ausbeute von 72 % ließ sich mit 68 % ebenfalls reproduzieren und konnte durch Verdoppeln der Reaktionsdauer auf 88 % erhöht werden. Die Umsetzung des so erhaltenen Sulfonsäuresalzes **11** zum Chlormethansulfonsäurechlorid **12** wurde auf verschiedene Weisen versucht.

Die Chlorierung mit Thionylchlorid und Dimethylformamid als Katalysator, ergab lediglich eine sehr geringe Ausbeute (Abb. 5.12, S. 57).

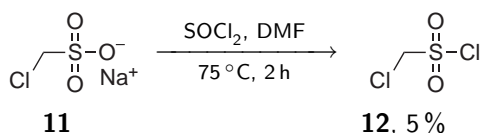


Abbildung 5.12: Darstellung von Chlormethansulfonsäurechlorid **12** mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid [3].

Zusätzlich zu der geringem Ausbeute war die Chlorierung höchst unselektiv, so dass im GC-MS-Spektrum neben dem Produkt **12** auch eine Reihe verschiedener Nebenprodukte gefunden wurden.

Da neben SOCl_2 auch andere Reagenzien zur Chlorierung von Sulfonsäuren bekannt sind, wurde im folgenden die literaturbekannte Chlorierung mit Phosphorpentachlorid nach *Farrar et al.* getestet [88]. Die Reaktion lieferte das Produkt zunächst in moderater Ausbeute von 54 %, diese konnte jedoch durch Verwendung von Thionylchlorid als Lösemittel auf 93 % gesteigert werden (Abb. 5.13).

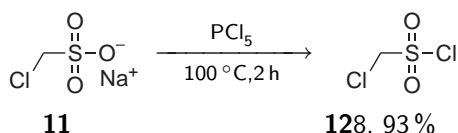


Abbildung 5.13: Darstellung des Chlormethansulfonsäurechlorids **12**.

Um ein besseres Nukleofug als Chlorid an der Sulfonsäure zu haben, wurde die Synthese ausgehend von Dibrommethan **131** wiederholt (Abb. 5.14) und anschließend untersucht, ob das Natriummethandisulfonat **132** erhalten werden kann (Abb. 5.16, S. 58).

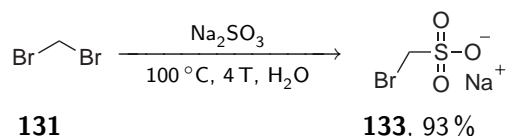


Abbildung 5.14: Darstellung von Natriumbrommethansulfonat **133**.

Durch mehrtägiges Erhitzen von Dibrommethan **131** und Natriumsulfit konnte das Natriumbrommethansulfonat **133** in 93 % Ausbeute als farbloses Pulver erhalten werden. Durch Rekristallisation aus Ethanol konnten Spuren von Natriumbromid entfernt werden und die Reinheit durch Elementaranalyse bestätigt werden. Durch Chlorierung von **133** mit Phosphorpentachlorid konnte in akzeptabler Ausbeute von 68 % das Brommethansulfonsäurechlorid **134** hergestellt und durch Destillation in hoher Reinheit isoliert werden (Abb. 5.15, S. 58).

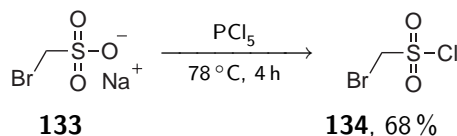


Abbildung 5.15: Darstellung von Brommethansulfonsäurechlorid **134** durch Chlorierung des Natriumsalzes mit PCl_5 .

Die Synthese von Dinatriummethandisulfonat **132** verlief unter weitgehend identischen Bedingungen wie die Darstellung von Natriumbrommethansulfonat, jedoch unter Zugabe von katalytischen Mengen Kaliumiodid. Die Natriumdisulfonsäure **132** konnte nach 48 h mit 91 % Ausbeute als farbloser Feststoff isoliert werden (Abb. 5.16).

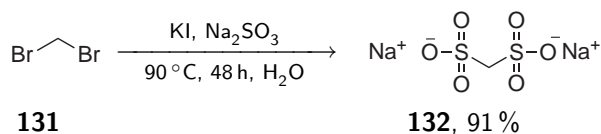


Abbildung 5.16: Darstellung von Dinatriummethandisulfonat **132**.

Eine direkte Chlorierung des Natriumsalzes **132** analog der vorherigen Versuche verlief jedoch nicht zum erwarteten Disulfonsäurechlorid. Hierbei konnte ausschließlich Chlor-methansulfonsäurechlorid **12** isoliert werden (Abb. 5.17).

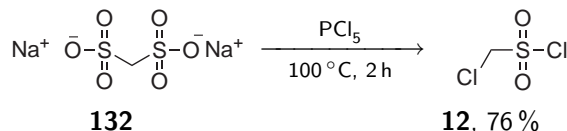


Abbildung 5.17: Chlorierung von Dinatriummethandisulfonat **132** mit PCl_5 .

Über einen sauren Ionenaustauscher (Lewatit MonoPlus SP-112) wurde daher das Natriumsalz **132** in sehr guter Ausbeute in die freie Sulfonsäure **135** überführt (Abb. 5.18).

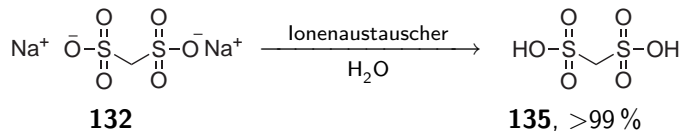
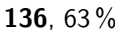


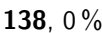
Abbildung 5.18: Protonierung von Dinatriummethandisulfonat **132** in die freie Methandisulfonsäure **135** zu erhalten.

Nach Trocknung im Feinvakuum bis zur Gewichtskonstanz wurde mit einem Überschuss Phosphorpentachlorid die Methandisulfonsäure **135** chloriert, und nach fraktionierter Destillation im Feinvakuum Methandisulfonsäurechlorid **136** in akzeptabler Ausbeute von 63 % als leicht gelbes, stark rauchendes Öl erhalten (Abb. 5.19, S. 59).



handisulfonsäurechlorid **136.**

Wasser–Methanolgemisch keinen Umsatz verzeichnen (Abb. 5.21).



festgestellt werden.

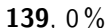


Abbildung 5.21: Getestete Reaktion von (*S*)-Phenylethylchlorid **15** mit Natriumsulfit.

mitteln wie Tetrahydrofuran, Acetonitril und Aceton einen Umsatz zu verzeichnen.

Es wurde eine ionische Flüssigkeit **13** hergestellt, in welcher der Phasentransferkatalysator im Kation und das Sulfit-Ion im Anion positioniert waren (Abb. 5.22).

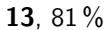


Abbildung 5.22: Darstellung der ionischen Flüssigkeit **13** mit Sulfit-Anion.

Die IL **13** wurde als Sulfitquelle, in der Umsetzung von *n*-Chlorbutan **88** zur Sulfonsäure **89** getestet (vgl. Abbildung: 3.21). Hierbei konnte das Produkt **89** zwar nicht isoliert werden, jedoch zumindest mittels ESI-MS nachgewiesen werden. In einem Folgeexperiment wurde erneut die Umsetzung von (*S*)-Phenylethylchlorid **15** betrachtet, jedoch nun unter Verwendung der IL **13** als Sulfitquelle. Ein Produkt ließ sich auch hier nicht isolieren, jedoch konnte die Masse des gesuchten Produktes **140** als Hauptfragment im ESI-Massenspektrum nachgewiesen werden. Neben dem Produktmassenpeak war unter Verwendung der IL als Sulfitquelle konstant ein Massenpeak mit –64 amu vorhanden. Bei den mit der IL als Sulfitquelle gebildeten Produkten handelt es sich nicht um Sulfonsäuren, sondern um deren Strukturisomere – den Estern der Sulfinsäure **14** (Abb. 5.23).

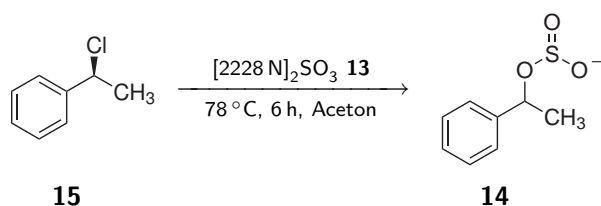


Abbildung 5.23: Umsetzung von (*S*)-Phenylethylchlorid **15** mit Sulfit IL **13**.

Nach der Vorschrift von Voss und Blanke *et al.* [89] wurden Pyridin und Dimethylsulfit bei Raumtemperatur einen Tag stehen gelassen, wodurch das Produkt **141** als kristalliner Feststoff erhalten wurde (Abb. 5.24).

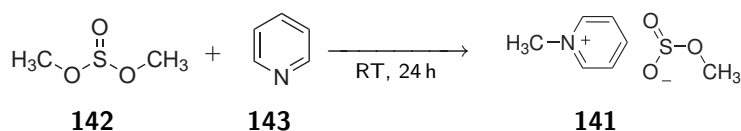


Abbildung 5.24: Darstellung von Pyridiniumsulfinestern nach Voss und Blanke *et al.*.

Die Kristalle waren sehr instabil, zeigten bei –20 °C langsame, bei Raumtemperatur rasche und bei Lösemittelkontakt sehr schnelle Zersetzung unter Abspaltung von SO₂. Die Verwendung als Sulfitquelle bei der Umsetzung von Halogenalkanen war somit nicht möglich. Ein stabilere Sulfinsäureester wurde durch die Umsetzung von Pyridin **143** und Glycolsulfit **144** erhalten. Hierbei entstand ein Zwitterion, dessen Stabilität aufgrund intramolekularer Wechselwirkung der Ladungen deutlich erhöht war (Abb. 5.25).

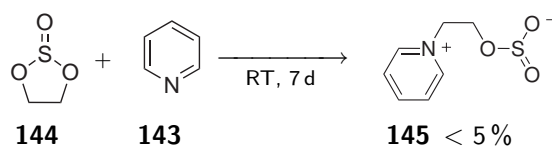


Abbildung 5.25: Darstellung des Sulfinsäure-Zwitterion **145**.

Zunächst bildete sich eine ölige Flüssigkeit, welche binnen einer Woche teilweise kristallisierte und über Röntgenstrukturanalyse (Abb. 5.26) als Zwitterion von Pyridin **143** und Glycolsulfit **144** identifiziert wurde.

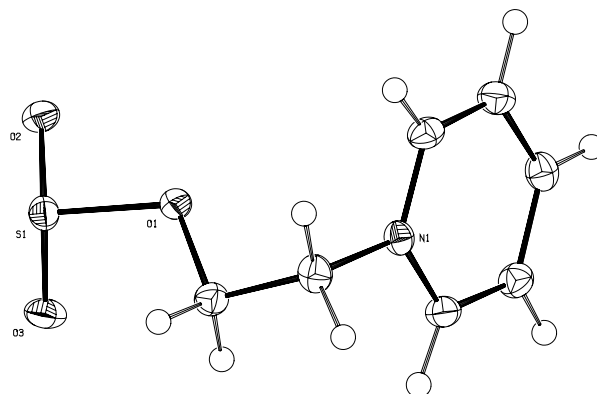


Abbildung 5.26: Molekulare Einheit der Kristallstruktur des Sulfinsäureester **145**.

Der Sulfinester **145** erwies sich als bedingt stabil, wenn dieser einmal kristallisiert war. Das Salz **145** ist jedoch unlöslich in den meisten organischen Lösemitteln (Aceton, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dichlormethan, Toluol, Heptan, Methanol) und zeigte in Wasser sofortige und in trockenem Dimethylsulfoxid langsame Zersetzung unter Abspaltung von SO_2 .

Versuche, den zwitterionischen Sulfinsäureester **145** als Sulfitquelle zu verwenden, führten lediglich zu Spuren der Sulfonsäuren. Nach Ende der Reaktion konnte neben dem Halogenalkan **88** größtenteils das Zersetzungsprodukt des Sulfinesters **145** und Pyridiniummethanolat **146** identifiziert werden. In geringer Quantität wurde auch Pyridiniummethylsulfonat **147** gefunden, welches durch Vergleich mit Literaturanalytik nachgewiesen werden konnte (Abb. 5.27).

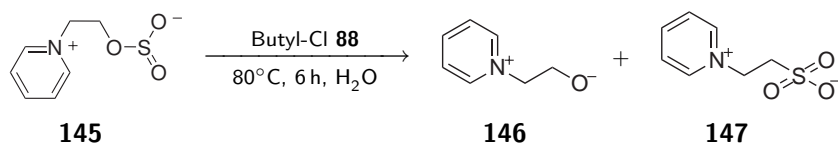


Abbildung 5.27: Verwendung des Sulfinsäure-Zwitterion als Sulfitquelle für die Darstellung von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen.

5.2.2 Synthese chiraler Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen

Für Versuche nach der Literaturvorschrift von *Corey et al.* [5] wurde das (*R*)-Phenylethanol **50** nicht durch Reduktion aus Acetophenon mit dem CBS-Katalysator hergestellt, sondern Vorratsbestände des Arbeitskreises von enzymatisch hergestelltem (*R*)- **50** und (*S*)-Phenylethanol **148** verwendet.

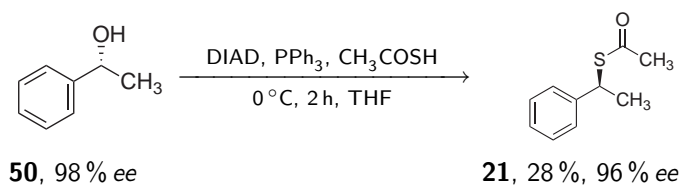


Abbildung 5.28: Darstellung des Thioethylesters **21** nach *Corey et al.* [5].

Die von *Corey et al.* publizierte Ausbeute von 72 % konnte in eigenen Experimenten nicht reproduziert werden. Bei drei Wiederholungen in unterschiedlichen Ansatzgrößen konnte eine maximale Ausbeute von 28 % und eine durchschnittliche Ausbeute von 26 % erreicht werden. Der dabei erhaltene Enantiomerenüberschuss war mit 96 % vergleichbar mit dem Ergebniss von *Corey et al.* Durch Säulenchromatographie gereinigter Thioethylester **21** ließ sich wie beschrieben mit Wasserstoffperoxid und Essigsäure in die entsprechende (*S*)-Phenylethylsulfonsäure **90** überführen (Abb. 5.29).

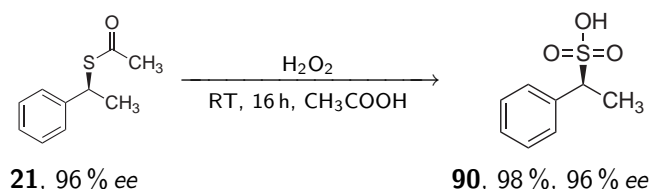


Abbildung 5.29: Oxidation des Thioethylesters **21** zur Sulfonsäure **90** nach *Corey et al.* [5].

Die Oxidation gelang in fast quantitativer Ausbeute. Die erhaltene Sulfonsäure **90** sollte nach Neutralisation mit Natronlauge ein farbloser kristalliner Feststoff sein [5], jedoch konnte in größeren Ansätzen das Natriumsulfonat **139** nur als braunes Pulver gewonnen werden (Abb. 5.30).

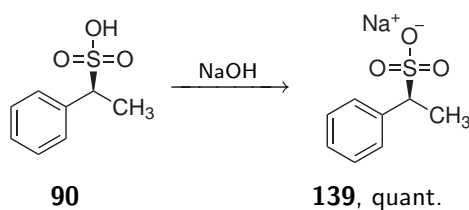


Abbildung 5.30: Neutralisation von (*S*)-1-Phenyl-1-ethylsulfonsäure **90** mit Natronlauge.

Eine Reinigung des durch Natriumacetat verunreinigten Natriumsulfonat **139** durch Kristallisation führte in unterschiedlichen Lösemitteln stets zu einer amorphen Mischung der Substanzen. Eine direkte Umsetzung der Salzmischung mit Thionylchlorid in Dichlormethan nach einer Vorschrift [90] zur Chlorierung aromatischer Sulfonate

führte zu keinem Reaktionsumsatz und zu einer partiellen Reisolation des Ausgangsmaterials **139**.

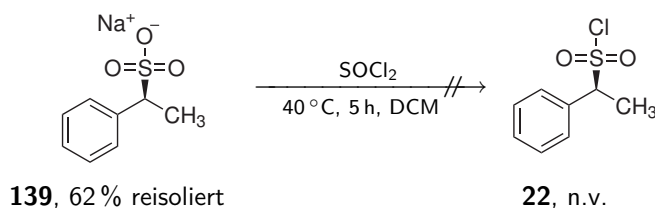


Abbildung 5.31: Versuch der Chlorierung von Natrium *S*-Phenylethylsulfonat **139**.

Im Modellversuch wurde die Chlorierung von Natrium-1-Butansulfonat **89** unter identischen Bedingungen getestet. Hierbei war wie im vorherigen Experiment kein Umsatz erreichbar. Umsatz und Ausbeute konnten bei der Chlorierung von Natrium-1-butylsulfonat **89** durch Reaktion in reinem Thionylchlorid erreicht werden (Abb. 5.32).

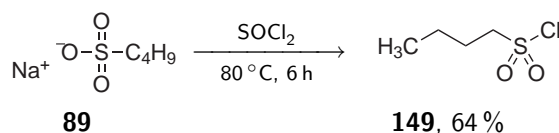


Abbildung 5.32: Chlorierung von Natriumbutylsulfonat **89** in Thionylchlorid.

Eine Chlorierung von (*S*)-Phenylethylthioethylester **21** führte in reinem Thionylchlorid nach chromatografischer Aufarbeitung zu moderaten Ausbeuten von 53 % (Abb. 5.33).

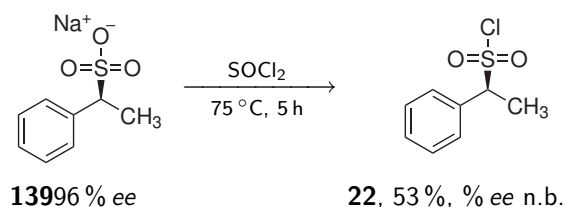


Abbildung 5.33: Darstellung *S*-Phenylethylsulfonylchlorid **22** durch Thionylchlorid.

Nach *Johnson et al.* [55] wurde die Oxidation von Thiocyanaten zu Sulfonsäurechloriden mit Chlorgas in Wasser zunächst an Ethylthiocyanat **91** getestet.

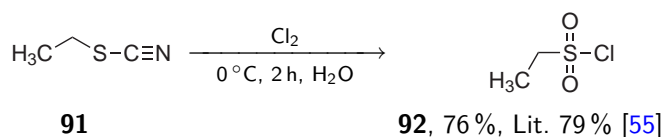


Abbildung 5.34: Oxichlorierung des Ethylthiocyanat **91** zum Sulfonsäurechlorid **92**.

Die Ausbeute ließ sich mit 76 % sehr gut reproduzieren. Nach einer Literaturvorschrift von *Nishiguchi et al.* [75] wurde die als aktive Spezies identifizierte hypochlorige Säure

“HOCl” *in situ* aus *N*-Chlorsuccinimid **19** mit 2 M HCl/Acetonitril (1:5) hergestellt (Abb. 5.35).

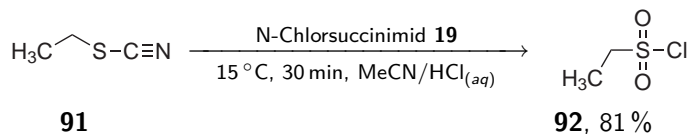


Abbildung 5.35: Oxychlorierung von Ethylthiocyanat **91** zum Sulfonsäurechlorid **92**.

Die Oxidation unter Verwendung von *N*-Chlorsuccinimid **19** lieferte das Ethylsulfonsäurechlorid **92** in 81 % Ausbeute. Die Oxidation von *S*-Phenylethylthioethylester **21** mit NCS lieferte das Sulfonsäurechlorid **22** in 83 % Ausbeute (Abb. 5.36).

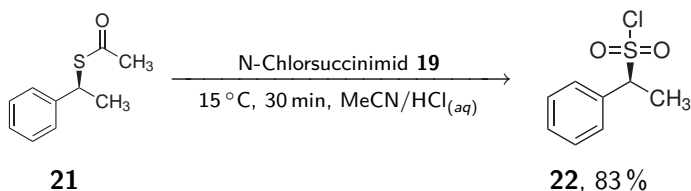


Abbildung 5.36: Oxychlorierung von *S*-Phenylethylthioethylester **21** zum Sulfonsäurechlorid **22**.

Nach der in Vorarbeiten selbst entwickelten Vorschrift [2] wurde Menthol **150** mit Tosylchlorid in fast quantitativer Ausbeute in das Mentholtosylat **151** überführt. Dieses ließ sich anschließend mit Natriumthiocyanat in guter Ausbeute in (–)-Neomenthylthiocyanat **152** überführen (Abb. 5.37).

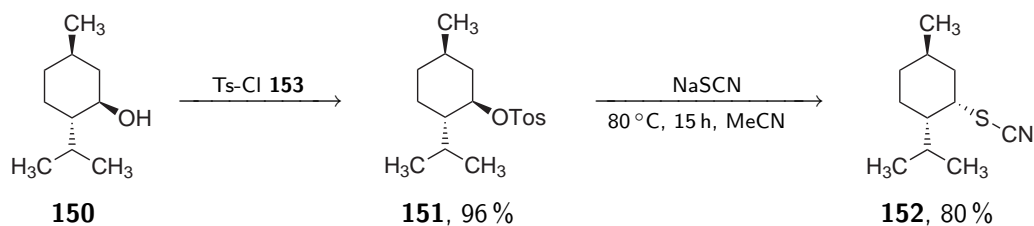


Abbildung 5.37: Darstellung von (–)-Neomenthylthiocyanat **152** aus (–)-Menthol **150**.

Das Produkt (–)-Neomenthylthiocyanat **152** erwies sich als überaus Oxidationsstabil [2]. Eine Oxychlorierung des Rhodanits **152** mit Chlorgas in Wasser nach *Johnson et al.* [55] gelang nicht, weswegen eine Oxidation nach *Nishiguchi et al.* [75] getestet wurde. Die Reaktion von (–)-Neomenthylthiocyanat **152** mit *N*-Chlorsuccinimid **19** wurde mittels GCMS verfolgt während die Temperatur beginnend bei 0 °C schrittweise bis auf 50 °C angehoben wurde (Abb. 5.38, S. 65).

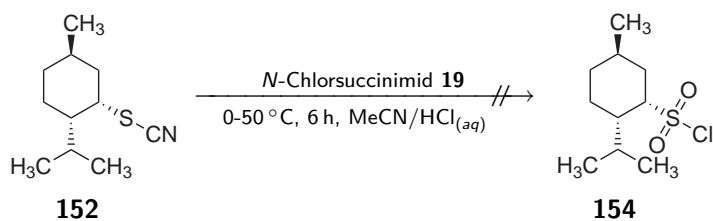


Abbildung 5.38: Versuch der Oxychlorierung von (-)-Neomenthylthiocyanat **152**.

Neben einer starken Entwicklung von Chlorgas konnte keine Abnahme des Ausgangsmaterials in der GCMS beobachtet werden. Durch Einleitung von Chlorgas in ein Gemisch aus Wasser/Essigsäure und (-)-Neomenthylthiocyanat **152** konnte ebenfalls kein Umsatz beobachtet werden. Da keine Reaktion unter Normalbedingungen festzustellen war, wurde die Reaktion bei 0 °C mit halb konzentrierter Salzsäure (6 M) und in Salzsäure gesättigtem Diethylether wiederholt. Nach Zugabe von acht Äquivalenten *N*-Chlorsuccinimid **19** wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für 24 h gerührt (Abb. 5.39).

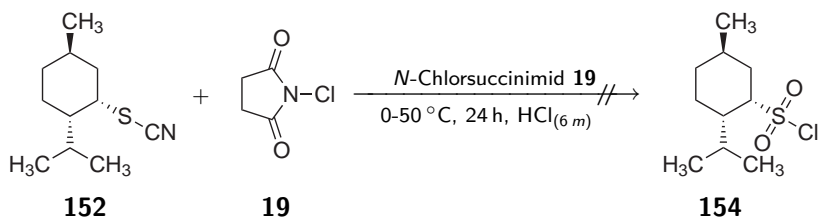


Abbildung 5.39: Versuch der Oxychlorierung von (-)-Neomenthylthiocyanat **152**.

Nach 24 h konnte über GCMS kein Reaktionsumsatz festgestellt werden, worauf drei Tropfen Ethylthiocyanat **91** zugegeben wurden. Unter schlagartiger Gasentwicklung und Aufschäumen der Lösung konnte die Reaktivität der Reaktionslösung somit eindeutig belegt werden.

Die Synthesevorschrift wurde an weiteren enantiomerenreinen Alkoholen getestet. Hierbei wurde auf drei Alkohole mit unterschiedlicher Stereoinformation zurückgegriffen um das Substitutionsverhalten näher zu betrachten. In der Tosylierung von (*R*)-2-Methylpentan-1-ol **155** konnte das Produkt **156** nach 4 h bei 0 °C in 69 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 5.40).

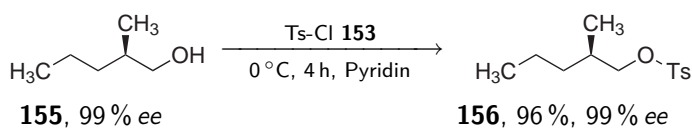


Abbildung 5.40: Tosylierung von (*R*)-2-Methylpentan-1-ol **155** in Pyridin.

Die Tosylierung von (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexanol **157** erfolgte ebenfalls in Pyridin mit sehr guter Ausbeute von 92 % welche über dem Literaturwert [91] lag (Abb. 5.41).

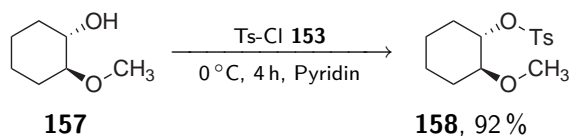


Abbildung 5.41: Tosylierung von (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexanol **157** in Pyridin.

Mit (*S*)-2-Butanol **16** in Pyridin konnte das entsprechende Tosylat **17** in 93 % Ausbeute erhalten werden (Abb. 5.42).

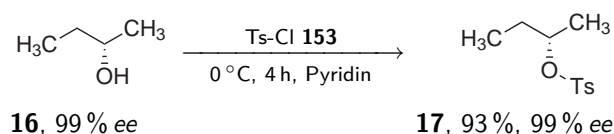


Abbildung 5.42: Tosylierung von (*S*)-2-Butanol **16** in Pyridin.

Die Substitution der Tosylate mit Natriumthiocyanat verlief mit substratspezifischer Selektivität zu den Thiocyanaten und in einer Nebenreaktion auch zu den Isothiocyanaten. Die Reaktionsbedingungen hierbei wurden so gewählt, dass eine S_N2 Reaktion gegenüber einer S_N1 Reaktion bevorzugt ablaufen sollte. (*R*)-2-Methylpentyl-4-methylbenzolsulfonat **156** wurde mit einem leichten Überschuss Natriumthiocyanat (1.05 eq.) in Acetonitril für 15 h in der Siedehitze gerührt (Abb. 5.43).

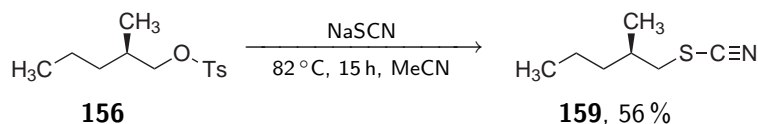


Abbildung 5.43: Substitution von (*R*)-2-Methylpentyl-4-methylbenzolsulfonat **156** mit Natriumthiocyanat.

Die Reaktion wurde nach Reaktionskontrolle über GCMS bei vollständigem Umsatz zum Thiocyanat beendet. Das Produkt **159** konnte in mäßiger Ausbeute von 56 % durch Destillation isoliert werden. Analog Pentanoltosylat **156** wurde (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexyl-4-methylbenzolsulfonat **158** mit Natriumthiocyanat **160** umgesetzt.

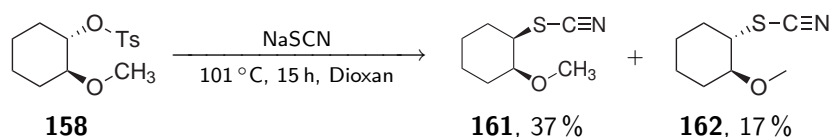


Abbildung 5.44: Substitution von (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexyl-4-methylbenzolsulfonat **158** mit Natriumthiocyanat.

Das Produkt **161** konnte als Mischung der beiden Diastereomere in 54 % Ausbeute durch Destillation nach Zugabe von Isophorondiamin isoliert werden. Mittels Gaschromatographie konnte eine Auftrennung von *cis*- **161** und *trans*-Diastereomeren **162** festgestellt werden, woraus sich das Ausbeuteverhältnis ableiten ließ. Welches Diastereomer in höherer Konzentration vorlag, wurde aus dem ^1H -NMR Spektrum über die vincinale $^3J_{\text{H,H}}$ Kopplung bestimmt, worüber sich die *cis*- und *trans*- Diastereomere unterscheiden ließen.

Die Substitution von (*S*)-*sec*-Butyl-4-methylbenzolsulfonat **17** mit Natriumthiocyanat führte zu einer Mischung aus (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** und dem korrespondierenden Isocyanat **163** (Abb. 5.45). Vor Aufarbeitung wurde über die Integrale des Gas-Chromatogrammes das Verhältnis zwischen den Thiocyanat **18** und Isothiocyanat **163** bestimmt und so der Gehalt des Isothiocyanats im Rohprodukt berechnet. Durch Zugabe von 0.5 Äquivalenten Isophorondiamin je Äquivalent Isothiocyanat **163** wurde das gewünschte Thiocyanat **18** nach Destillation ohne Verunreinigung von Isothiocyanat **163** in einer Ausbeute von 41 % erhalten. Eine fraktionierte destillative Aufarbeitung des Rohproduktes ohne Zugabe des Diamins führte zu keiner ausreichenden Trennung der Strukturisomere **18** und **163**. Eine Hydrolysierung des Isothiocyanats **164** durch wässrige Aufarbeitung verlief stets unvollständig.

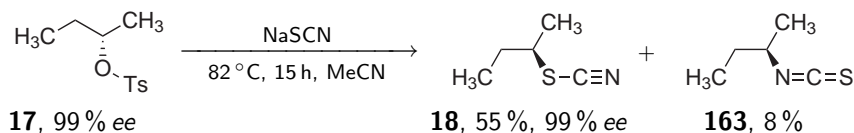


Abbildung 5.45: Reaktion von (*S*)-*sec*-Butyl-4-methylbenzolsulfonat **17** zu (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** mit Natriumthiocyanat.

Um den S_N2 Anteil der Reaktion und somit den verbleibenden Enantiomerenüberschuss feststellen zu können, wurde ausgehend von rac-2-Butanol **165** das racemische Thiocyanat **166** hergestellt (Abb. 5.46).

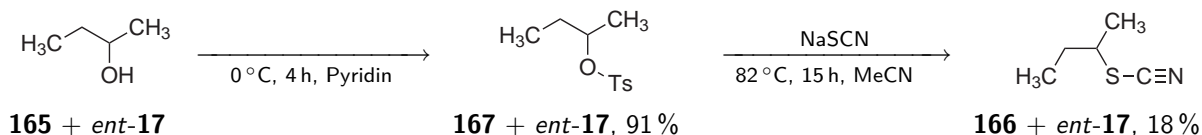


Abbildung 5.46: Herstellung eines racemischen 2-Butylthiocyanats **166** zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses.

Nach Auftrennung der racemischen Vergleichssubstanz **166** in das (*R*)- und (*S*)-Enantiomer durch chirale Gaschromatographie, wurde das (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** (Abb. 5.45)

über die identischer Methode analysiert und ein unveränderter Enantiomerenüberschuss von 99 % festgestellt.

Die Oxychlorierung der Thiocyanate gelang zunächst über die Methode nach *Johnson et al.* [55] durch Einleiten von Chlorgas in eine Suspension des Produktes in Wasser. Die Ausbeuten hierbei waren schlecht. So konnte bei der Oxidation von (*S*)-2-Methyl-4-pentylthiocyanat **159** das Sulfonsäurechlorid **168** lediglich in einer Ausbeute von 36 % isoliert werden (Abb. 5.47).

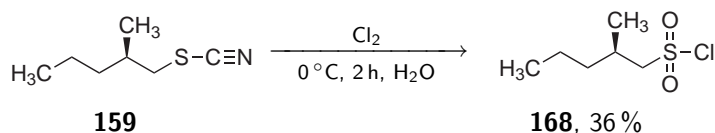


Abbildung 5.47: Oxychlorierung von (*S*)-2-Methyl-4-pentylthiocyanat **159** mit Chlor.

Bei der Oxidation von (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** wurde Butylsulfonsäurechlorid **20** in noch geringerer Ausbeute von lediglich 16 % erhalten (Abb. 5.48).

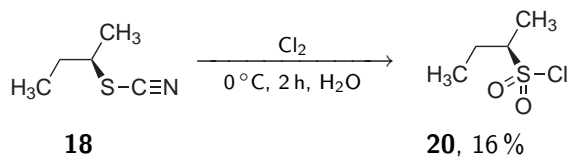


Abbildung 5.48: Oxichlorierung von (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** mit Cl₂.

Der Enantiomerenüberschuss des Butylsulfonsäurechlorides **20** wurde nach Chlorierung mit Chlorgas über chirale HPLC bestimmt. Hierzu wurde das Sulfonsäurechlorid **20** mit Benzylamin **23** im analytischen Maßstab benzyliert (Abb. 5.49).

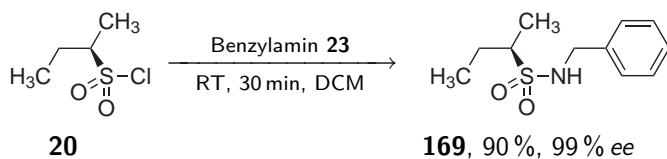


Abbildung 5.49: Benzylierung von (*R*)-2-Butylsulfonsäurechlorid **20** mit Benzylamin **23**.

Das racemische 2-Butylthiocyanat **166** wurde ebenfalls oxidiert um nach Derivatisierung zum Benzylamin als racemische Referenz eine Methode entwickeln zu können. Die Ausbeute der Oxychlorierung von rac-2-Butylthiocyanat **166** betrug bei einem Viertel der Reaktionszeit 61 % und ist somit bedeutend mehr als die Ausbeute der enantiomerenreinen Verbindung (Abb. 5.50, S. 69).

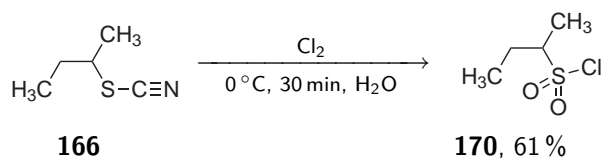


Abbildung 5.50: Oxychlorierung von 2-Butylthiocyanat **166** mit Cl_2 .

Die Aminierung von **170** zum Butylsulfonylbenzylamin **171** erfolgte mit identischer Ausbeute wie bei der enantiomerenreinen Verbindung **169** (Abb. 5.51). Anschließend wurde über chirale HPLC das racemische *N*-Benzylbutylsulfonamid **171** in das (*R*)- und (*S*)-Enantiomer aufgetrennt, und über die gleiche Methode die enantiomerenreine Verbindung **169** analysiert. Es konnte hierbei ein unveränderter Enantiomerenüberschuss von 99 % *ee* festgestellt werden.

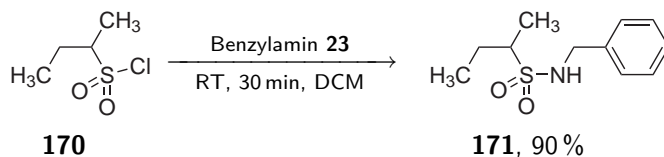


Abbildung 5.51: Aminierung von 2-Butylsulfonsäurechlorid **170** mit Benzylamin **23**.

Es wurde zudem die Oxidation aller Thiocyanate über die Vorschrift nach *Nishiguchi et al.* [75] mit *N*-Chlorsuccinimid in HCl saurem Acetonitril getestet. Die Ausbeuten der Reaktion waren wesentlich besser und sind in Abb. 5.52 zusammengefasst.

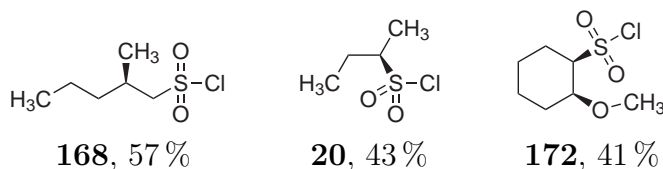


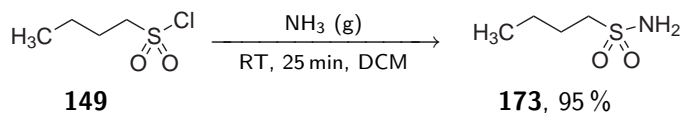
Abbildung 5.52: Übersicht der Chlorierungsergebnisse von Thiocyanaten mit 4 eq. NCS in HCl saurem Acetonitril.

5.3 Synthese von Sulfonimiden

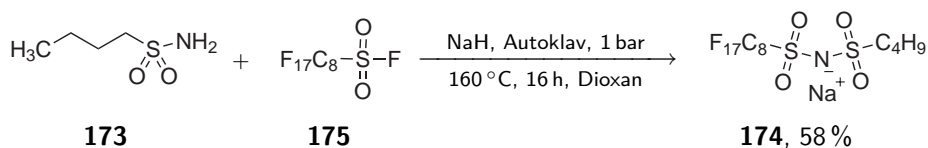
5.3.1 Synthese aliphatischer Sulfonimide

Das Butansulfonamid **173** konnte ausgehend von kommerziell erhältlichem Butylsulfonsäurechlorid **149** durch Einleiten von Ammoniakgas in sehr guter Ausbeute von 95 % erhalten werden (Abb. 5.53, S. 70).

Die Verwendung von Butansulfonamid **173** als Nukleophil in der Sulfonimidsynthese wurde in eigenen Experimenten in Anwesenheit von starken Basen bereits getestet, je-

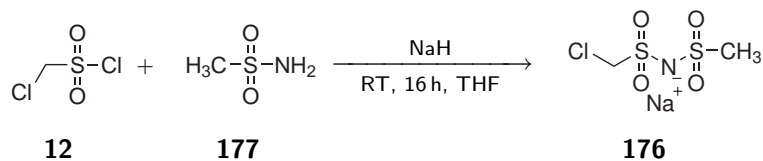
Abbildung 5.53: Darstellung von Butansulfonamid **173**.

doch konnte kein Reaktionsumsatz festgestellt werden. Ein Reaktionsumsatz von Butansulfonamid **173** mit Perfluoroctylsulfonylfluorid **174** konnte jedoch erhalten werden, wenn anstelle einer zugesetzten Base direkt das Natriumsalz des Sulfonamides verwendet und im Autoklaven für 16 h bei 160 °C gerührt wurde (Abb. 5.54).

Abbildung 5.54: Darstellung von Natrium-*N*-(butansulfonyl)perfluoroctylsulfonamid.

Das gewünschte Produkt konnte nach Reaktionsende mittels Massenspektrometrie identifiziert werden, jedoch war eine Isolation des Sulfonimides **174** aus dem Salzgemisch nicht möglich. Eine Ausbeutebestimmung erfolgte durch Integration der Signale der Butylseitenkette im ¹H-NMR Spektrum.

Andere Sulfonimid Verbindungen wie *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid **176** wurden aus Methansulfonamid **177** und Chlormethansulfonsäurechlorid **12** hergestellt. Da die Reaktion bereits einsetzte als Chlormethansulfonsäurechlorid **12** bei Raumtemperatur zum *in situ* erzeugtem Natriumsalz gegeben wurde, konnte auf die drastischen Bedingungen im Autoklaven verzichtet und die Reaktion zunächst über Nacht bei Raumtemperatur gerührt werden (Abb. 5.55).

Abbildung 5.55: Umsetzung von Chlormethansulfonylchlorid **12** zum Sulfonimid **176**.

In der Reaktionslösung konnte durch Massenspektrometrie das Produkt-Anion identifiziert, und über das Isotopenmuster ein doppelt chloriertes Nebenprodukt sowie Ausgangsmaterial **177** nachgewiesen werden. Eine Isolation des hervorragend wasserlöslichen Produktes von Methansulfonamid **177** oder den Nebenprodukten gelang aufgrund weitgehend identischer physikalischer Eigenschaften nicht und eine Auftrennung über Säulenchromatographie war ebenfalls nicht möglich. Das erwünschte Sulfonimid **176**

wurden in darauffolgenden Experimenten mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und Basen getestet (Tab. 5.3).

Tabelle 5.3: Übersicht der unterschiedlichen Experimente zur Darstellung von *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid **176**

Exp. Nr.	Base	Lösemittel	Zeit [h]	Temperatur	Anionen Prod./Rest
TRE227	<i>t</i> -BuOK	MeCN	48	RT	1/1.5
TRE233	<i>t</i> -BuOH&NaH	MeCN	14	RT	1/0.5
TRE229	NaH	MeCN	14	RT	1/0.4
TRE230	NaOH	H ₂ O	16	RT	1/2
TRE234	DBU	MeCN	14	RT	1/1
TRE235	CsCO ₃	MeCN	14	RT	1/0.1
TRE247	NaOMe	MeOH	14	RT	1/0
TRE282	LiH	THF	4	78 °C	1/0

Die Verwendung von sehr starken Basen führte zu einer unselektiven Produktbildung. Schwache Basen wie CsCO₃ konnten, wenn auch bei geringem Umsatz, das Produkt selektiv darstellen. Keine Reaktion konnte hingegen in Abwesenheit von Basen festgestellt werden. Bei Verwendung von Natriummethanolat in Methanol oder bei Lithiumhydrid in Tetrahydrofuran wurde ein sehr reines Produkt erhalten. Jedoch war es auch hierbei nicht möglich, das Methansulfonamid **177** abzutrennen. Versuche, das Sulfonamid **177** stöchiometrisch und nur die Base im Überschuss einzusetzen ließen die Reaktion unselektiver ablaufen. Der Versuch, abwechselnd Base und Sulfonsäurechlorid mit jeweils halbiertem Äquivalenten zuzugeben bis das Methansulfonamid stöchiometrisch umgesetzt war, führte zu keinem Selektivitätsgewinn.

Vergleichbar mit der Synthese des Chlorsulfonimids **176**, wurde auch die Darstellung des fluorierten Bromderivates **178** versucht. Eine sehr selektive Darstellung ohne Nebenprodukte gelang durch Auflösen von elementarem Natrium in Trifluormethansulfonamid **179** und Zugabe eines halben Äquivalent Brommethansulfonylchlorid **134**. Aufgrund des schwächer nukleophilen Charakters von Trifluormethansulfonamid **179** erfolgte die Zugabe des Sulfonsäurechlorides **134** in der Siedehitze (Abb. 5.56).

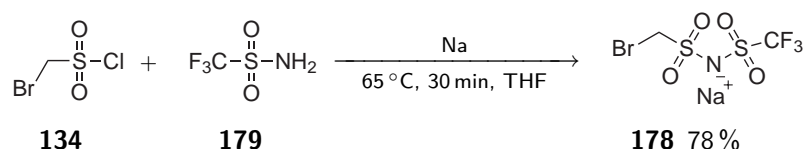


Abbildung 5.56: Umsetzung von Brommethansulfonylchlorid **134** mit Trifluormethansulfonamid **179** zum Sulfonimidsalz **178**.

Da auch hierbei ein Äquivalent Sulfonamid **179** im Überschuss zugegeben wurde, war es

zunächst nicht möglich dieses neben dem Bromsulfonimid **178** zu isolieren. Im Gegensatz der Reaktion zu Methansulfonamid **177** (Abb. 5.55, S. 70) war es bei Trifluormethansulfonamid **179** jedoch möglich das Sulfonamid durch Sublimation bei 40 °C und 22 mbar größtenteils zu entfernen. Während im ^1H NMR keinen nennenswerten Verunreinigungen zu erkennen waren, zeigten sich diese sehr deutlich im ^{19}F -NMR Spektrum, wonach die Entfernung von Trifluormethansulfonamid **179** nur unvollständig gelungen war. Durch Aufnahme von HRMS-Spektren konnte die Entstehung der Halogensulfonimide **176** und **178** eindeutig belegt werden. Um die Halogensulfonimide weiter zu funktionalisieren wurde (–)-Menthol **150** mit Lithiumhydrid deprotoniert und für 16 h mit Chlorsulfonimid **180** in siedendem Tetrahydrofuran gerührt (Abb. 5.57).

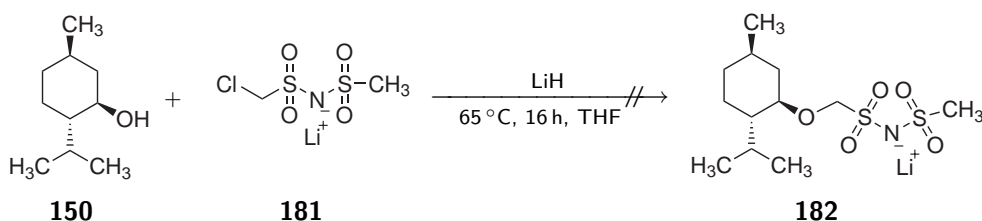


Abbildung 5.57: Umsetzung von *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid **182** mit (–)-Menthol **150**.

Nach 16 h wurde eine Probe der Reaktionslösung per ESI-MS untersucht, jedoch konnte weder die Bildung eines Produktes mit der erwarteten Molekülmasse (380 m/z) noch der Umsatz des Ausgangsmaterial **181** festgestellt werden. Der Versuch, einen sterisch weniger gehinderten chiralen Alkohol **50** als Nukleophil mit einem Sulfonimid mit besserer Abgangsgruppe **183** umzusetzen konnte ebenfalls nicht das gewünschte chirale Sulfonimid **184** erzeugen (Abb. 5.58).

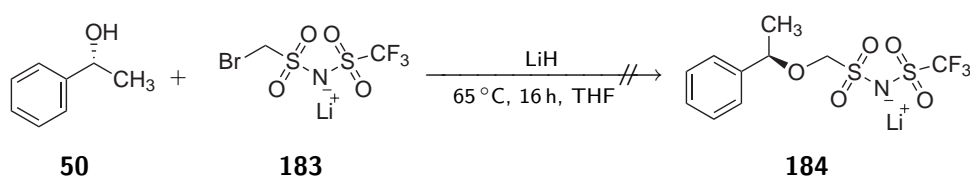


Abbildung 5.58: Umsetzung von *N*-(Trifluormethansulfonyl)bromomethansulfonamid **183** mit (*R*)-Phenylethanol **50**.

Auf Basis der Vorarbeiten von *Toulgoat et al.* [6] wurden die zuvor eingesetzten Sulfonsäurechloride mit Benzylamin **23** zum entsprechenden *N*-Benzylsulfonamid umgesetzt. Nach 30 min Reaktionszeit konnte bei der Benzylaminierung von Chlorsulfonsäurechlorid **12** das entstehende Benzylsulfonamid **24** in sehr guter Ausbeute von 96 % isoliert werden (Abb. 5.59, S. 73). Kristalle von Elementaranalysenreinheit konnte durch Umkristallisieren aus siedendem *n*-Heptan gewonnen werden.

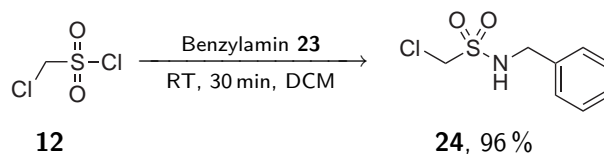


Abbildung 5.59: Synthese von *N*-(Benzyl)chloromethansulfonamid **24**.

Analog hierzu verlief die Benzylierung von Brommethansulfonsäurechlorid **134**. Das Produkt **185** konnte in 94 %-iger Ausbeute isoliert werden (Abb. 5.60). Nach Umkristallisieren aus *n*-Heptan wurde die Reinheit durch Elementaranalyse belegt.

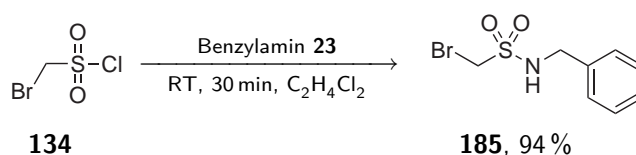


Abbildung 5.60: Synthese von *N*-(Benzyl)bromomethansulfonamid **185**.

Die Synthese von benzylgeschützten Sulfonimiden konnte ohne weitere Modifikation der Vorschrift von *Toulgoat* auf die zuvor hergestellten Benzylsulfonamide **24** und **185** übertragen werden. Unter Einsatz *N,N*-Diisopropylethylamin **186** konnte *N*-(Benzyl)chloromethansulfonamid **24** *in situ* deprotoniert werden und anschließend durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid **26** in das benzylgeschützte Sulfonimid **25** überführt werden. Die Reaktion verlief mit lediglich moderaten Ausbeuten um 40 % (Abb. 5.61).

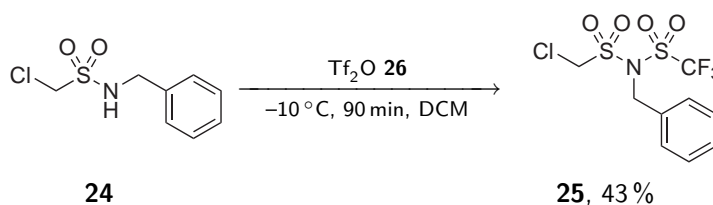


Abbildung 5.61: Synthese von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)chloromethansulfonamid **25**.

Das *N*-Benzyl-bromomethansulfonamid **185** wurde analog zum Chlorderivat **24** trifliert. Die Ausbeuten waren moderat und nicht über 35 % (Abb. 5.62).

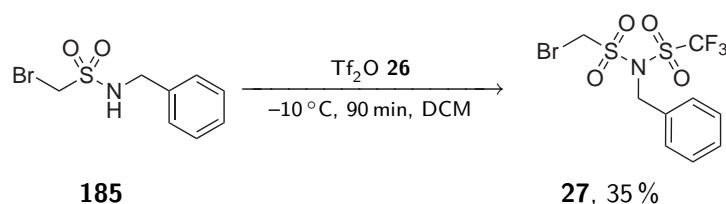


Abbildung 5.62: Synthese von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)bromomethansulfonamid **27**.

Das Produkt **27** wurde aufgrund seiner Wasserempfindlichkeit als Lösung in Dichlormethan gelagert, woraus später Kristalle von etwa 1 cm Kantenlänge erhalten werden konnten. Die durch Röntgenbeugung ermittelte molekulare Einheit der Kristallstruktur von Verbindung **27** ist in Abbildung 5.63 gezeigt.

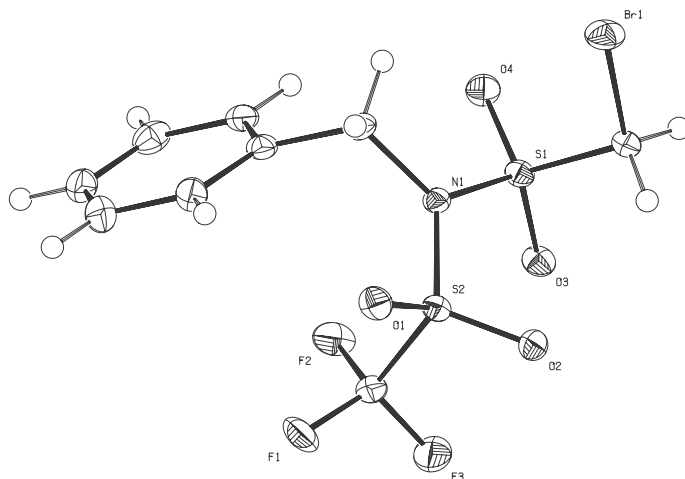


Abbildung 5.63: Molekulare Einheit der Kristallstruktur von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27**.

Die Synthese wurde auch mit anderen Sulfonsäureanhydriden durchgeführt, und so das *N*-Benzyl-chlormethansulfonamid **24** auch mit Methansulfonsäureanhydrid **187** umgesetzt (Abb. 5.64).

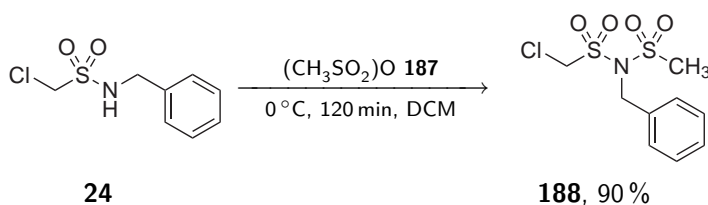


Abbildung 5.64: Synthese von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188**.

Die Aufarbeitung des wasserempfindlichen Produktes **188** erfolgte in diesem Experiment nicht durch Chromatographie, sondern durch zweitägige flüssig-flüssig Extraktion mit *n*-Pentan. Hierbei konnte das benzylgeschützte Sulfonimid **188** in sehr guter Reinheit und Ausbeute von 90 % isoliert werden.

Durch Lösen in Dichlormethan und langsames Verdampfen des Lösemittels bei Normaldruck konnten auch für *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** Kristalle von Elementaranalysenreinheit gewonnen und die Kristallstruktur durch Röntgenbeugung ermittelt werden (Abb. 5.65, S. 75).

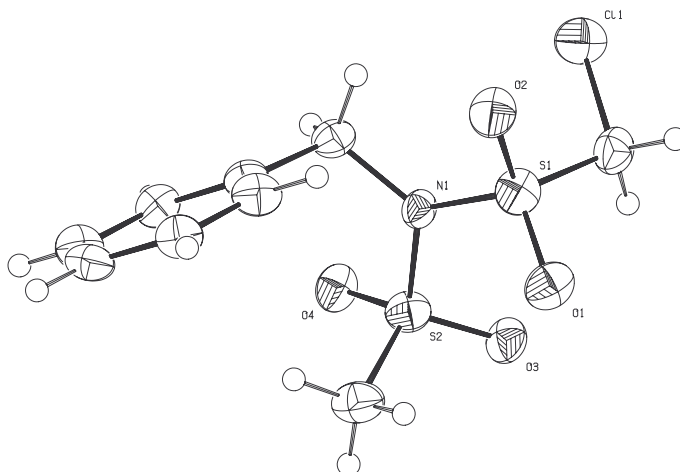


Abbildung 5.65: Molekulare Einheit der Kristallstruktur von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188**.

Nach der Vorschrift von *Toulgoat et al.* [6] konnte die Benzylschutzgruppe bereits durch Kontakt mit schwachen Nukleophilen, wie Alkoholen abgespalten werden (Kenntnisstand Abb. 3.41, S. 45). Eine Analytik der Zersetzungsprodukte mittels ESI-MS war nicht direkt möglich, da sich alle benzylgeschützten Sulfonamide im Spektrometer bereits quantitativ entschützten. Die Entschützung wurde zunächst an *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** getestet. Eine methanolische Lösung des benzylgeschützten Sulfonimides **188** wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nachdem keine Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch ^1H -NMR Spektroskopie festgestellt werden konnte für drei weitere Tage zum Rückfluss erhitzt (Abb. 5.66).

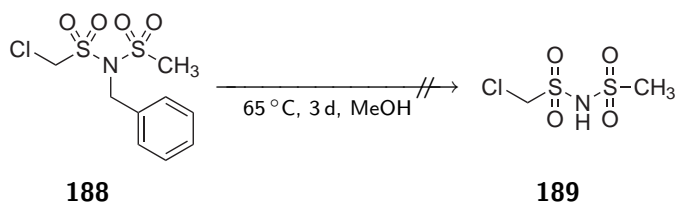


Abbildung 5.66: Erfolgreiche Entschützung von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** mit Methanol.

Bei *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27** konnte ein Nachweis eventueller Zersetzungen mit Methanol auch ohne Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgen, da die Substanz eine ausreichende Flüchtigkeit für eine gaschromatografische Analyse hatte. Die Entschützung des Bromderivates **27** wurde durch Erhitzen in Methanol getestet und hierbei in jeweils länger werdenden Abständen Proben entnommen, welche zur Umsatzbestimmung mittels Gas-Chromatographie analysiert wurden (Abb. 5.67, S. 76).

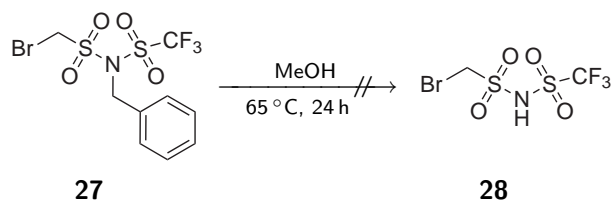


Abbildung 5.67: Erfolgreiche Entschützung von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27** durch Methanol.

Als bei der Entschützung mit Methanol keine Abnahme der Signalintensität festgestellt werden konnte, wurde 1 Äquivalent Lithiumhydroxid zugegeben und erneut für zum Rückfluss erhitzt. Nach einer Stunde konnte kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Ein ^{19}F -NMR Spektrum zeigte neben dem internen Standard zwei Fluorsignale mit einer Verschiebung von -76.9 und -78.6 ppm, so dass bei der Entschützung mit Lithiumhydroxid zwei Substanzen mit CF_3 -Gruppe entstanden sind. Analytik über HPLC-MS ergab daher kongruent auch zwei Hauptprodukte: Ein Signal mit typischen Bromisotopenmuster und einer Masse von $303.8/305.8$ amu welches dem Bromsulfonimid zugeordnet werden konnte und eine weitere UV aktive Substanz mit einer Masse von 238.0 amu, die *N*-Benzyl-trifluormethansulfonamid zugeordnet werden konnte (Abb. 5.68).

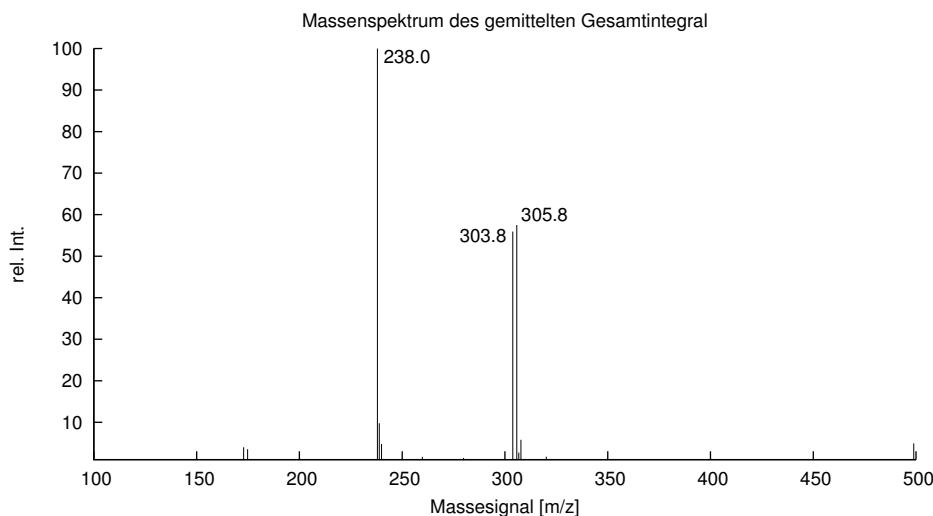


Abbildung 5.68: Massenspektrum der ESI-MS Analytik.

Da die Zersetzung in Methanol keinen Umsatz brachte und eine Zersetzung mit Lithiumhydroxid unselektiv zum *N*-Benzyl-trifluormethansulfonamid **190** verlief, wurden unterschiedliche Basen getestet und die Reaktionsprodukte mittels HPLC-MS untersucht. Hierbei konnte eine selektive Entschützung zum Sulfonimid **28** in Anwesenheit von Basen wie PPh_3 oder Cs_2CO_3 festgestellt werden. Da jedoch eine einfache Isolation des Sulfonimids **28** stets scheiterte wurde abschließend eine Entschützung durch Hydrierung mit dem *Engelhard*-Katalysator getestet. Hierzu wurde das benzylgeschützte

Sulfonimid **27** in Ethanol gelöst mit 20 % Katalysator versetzt und anschließend für 16 h unter 1 bar Wasserstoff gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösemittels konnte so das Bromsulfonimid **28** in sehr guter Ausbeute von 94 % und hervorragender Reinheit erhalten werden (Abb. 5.69).

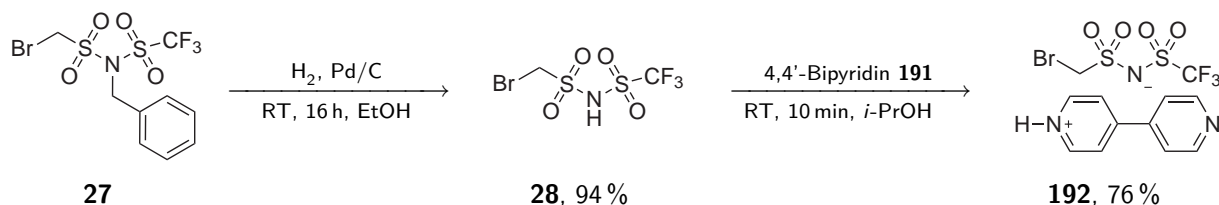


Abbildung 5.69: Entschützung von *N*-Benzyl-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27** mit *Engelhard*-Katalysator.

Das Produkt zeigte lediglich ein scharfes und ein breites Singulett mit einem Intensitätsverhältnis von 2:1 im ^1H -NMR, was für eine selektive Darstellung der CH_2Br -Einheit und einem aciden *N*-*H*-Proton spricht. Zudem ist nur ein Signal im ^{19}F -NMR Spektrum vorhanden. Durch Zugabe von einem Äquivalent Bipyridin wurde ein kristalliner Feststoff erhalten, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde. Auf eine Elementaranalyse musste aufgrund des hohen Fluorgehalts verzichtet werden. Die molekulare Einheit der aus Isopropanol/Methanol (20:1) erhaltenen Kristalle ist in Abb. 5.70 gezeigt.

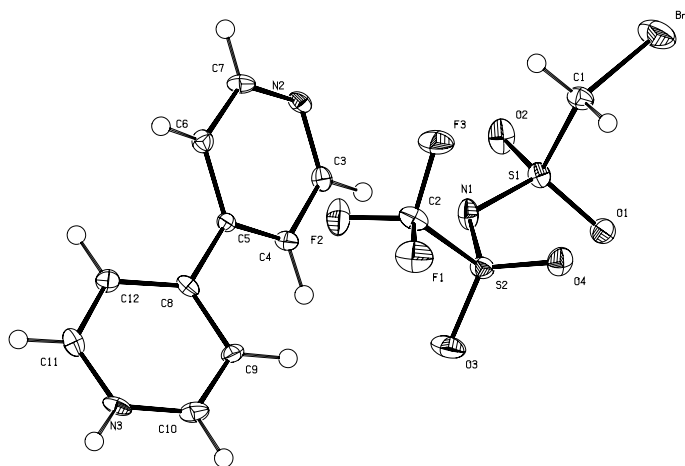


Abbildung 5.70: Molekulare Einheit der Kristallstruktur von Bipyridinium-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **193**.

Die Entschützung von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** konnte in identischer Ausbeute vollzogen werden (Abb. 5.71, S. 78) wie bei dem Bromderivat **27** zuvor.

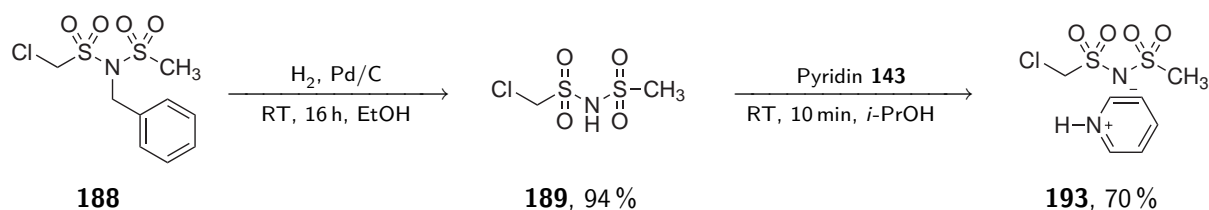


Abbildung 5.71: Entschüttung von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **25** mit *Engelhard*-Katalysator.

Durch Zugabe von Pyridin **143** konnte auch hierbei ein farbloser Feststoff erhalten werden. Nach Umkristallisation aus Isopropanol wurde die Reinheit der Verbindung über Elementaranalyse bestätigt. Durch Lösen des Produktes in Benzol/Dichlorethan konnten Kristalle von ausreichender Qualität für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden (Abb. 5.72).

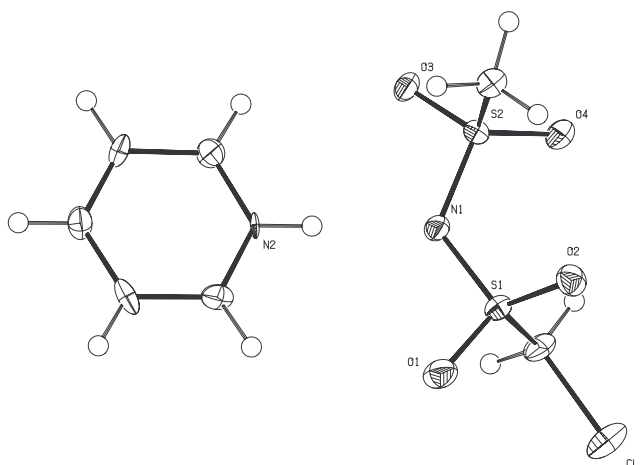


Abbildung 5.72: Molekulare Einheit der Kristallstruktur von Pyridinium-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **193**.

Kristalle von hoher Qualität waren jedoch erst nach Umsetzen des freien Chlorsulfonimides **189** analog zu Abb. 5.69, S. 77 kristallisierbar. Eine Substitution des hochreinen Sulfonimides **193** gelang trotz modifizierter Bedingungen und einem großen Überschuss des Nukleophils nicht. Das gewünschte Produkt **193** konnte auch nach sieben Tagen in siedendem Dimethylformamid nicht nachgewiesen werden (Abb. 5.73).

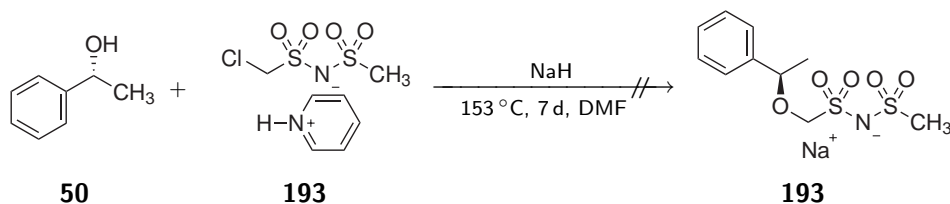


Abbildung 5.73: Eine Derivatisierung des Halogensulfonimids **193** gelang nicht.

5.3.2 Synthese aromatischer Sulfonimide

5.3.2.1 Syntheseversuch von (*R*)- und (*S*)-BINBAM ausgehend von 1-Amino-2-naphthylsulfonsäure

Die Darstellung von 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** erfolgte nach den Angaben von *Barber* und *Smiles* [92]. Hierzu wurde kommerziell erhältliche 1-Aminonaphthyl-2-sulfonsäure **30** mit Natronlauge deprotoniert, um sie in Wasser zu lösen. Anschließend erfolgte die Diazotierung der Aminogruppe und Isolation des instabilen Zwischenproduktes (Abb. 5.74). Die Ausbeute wurde nach Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums lediglich abgeschätzt, da sich das Produkt bei Anlegen eines Vakuums und bei erhöhter Temperatur unter Abspaltung von Stickstoff zersetzte.

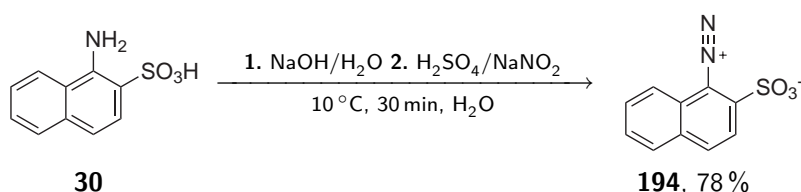


Abbildung 5.74: Darstellung von 1-Diazonaphthyl-2-sulfonsäure **194**.

Nach Isolierung des Diazoniumsalzes konnte dieses in einer aromatischen Substitution mit einer wässrigen Lösung von Kaliumiodid unter Abspaltung von Stickstoff in moderater Ausbeute von 70 % in die 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** überführt werden (Abb. 5.75).

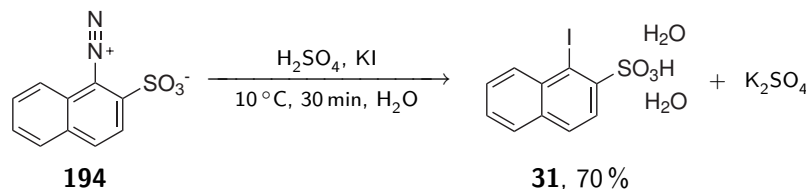


Abbildung 5.75: Aromatische Substitution von **194** zur 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31**.

Die Isolierung der freien Sulfonsäure durch Kristallisation aus der Reaktionslösung wie von *Barber* und *Smith* beschrieben [92], war nicht möglich. Es wurde das von *Gattermann* [93] beschriebene Verfahren zur Isolierung von aromatischen Sulfonsäuren angewendet, welches das Natrium-1-iodonaphthyl-2-sulfonat **31** durch Aussalzen mit Natriumchlorid lieferte. Das Produkt wurde in vergleichbarer Ausbeute wie bei *Barber* and *Smith* [92] jedoch mit 2 Äquivalenten Kristallwasser in 54 % Ausbeute gewonnen.

Die weitere Umsetzung der 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** zum 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonat durch eine *Ullmann*-Kupplung mit Kupfer erwies sich im Folgenden als nicht möglich. So konnte weder beim Abkühlen der Reaktionslösung eine in der Vorschrift

beschriebene Kristallisation des Produktes festgestellt werden [92], noch war es möglich durch das von *Gattermann* [93] beschriebene Verfahren dieses mit Natriumchlorid auszufällen. Der Massenpeak des Ausgangsmaterials sowie des Produktes war abschließend nicht mehr im ESI-MS Spektrum der Reaktionslösung nachzuweisen.

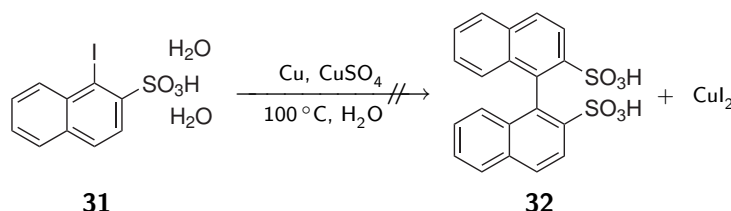


Abbildung 5.76: Von *Barber* und *Smith* [92] beschriebene *Ullmann* Kupplung der 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31**.

5.3.2.2 Synthese von (*R*)-BINBAM ausgehend von (*R*)-BINOL

Ausgehend von enantiomerenreinem *R*-BINOL **34** wurde nach der Vorschrift von *Smith et al.* [94] durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Umsetzung mit 2 Äquivalenten *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid **195** in 2,2'-bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **35** überführt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung des Rohproduktes konnte die Zielverbindung in guter Ausbeute isoliert werden (Abb. 5.77).

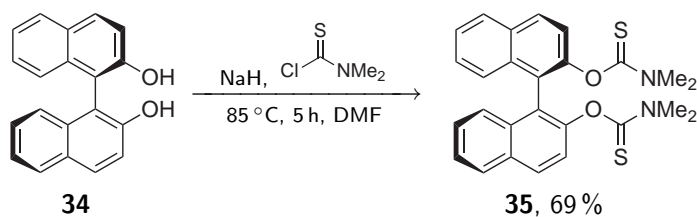


Abbildung 5.77: Darstellung von (*R*)-2,2'-bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **35**.

Das Produkt **35** konnte nach Umkristallisation aus Ethanol als kristalliner Feststoff erhalten werden. Von diesem wurde über eine Röntgenstrukturanalyse die Kristallstruktur bestimmt (Abb. 5.78, S. 81). Weiterhin konnten die so gewonnenen Impfkristalle zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches verwendet werden. Nach Lösen des Rohproduktes in siedendem Ethanol konnte durch Zugabe eines Impfkristalles das Produkt selektiv auskristallisiert und somit auf die chromatographische Trennung verzichtet werden.

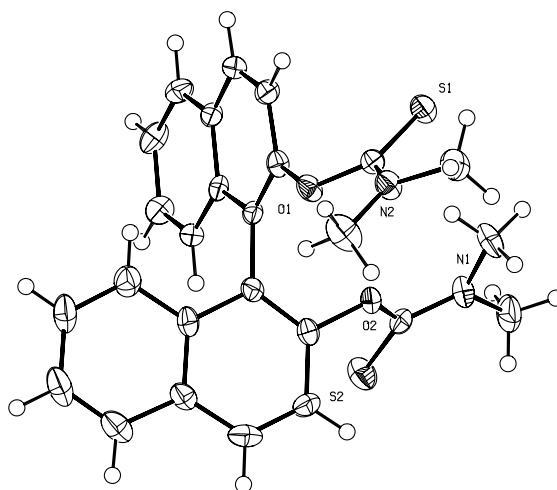


Abbildung 5.78: Durch Röntgenbeugung bestimmte molekulare Struktur des (*R*)-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **35**.

Nach den Vorarbeiten durch *Ishihara* [95] konnte über eine Newman-Kwart-Umlagerung durch Mikrowellenbestrahlung des *O*-Carbamoyls **35** die Bindung des Schwefes zum Aromaten aufgebaut werden. Die Ausbeuten des Produktes **36** bei dieser Umlagerung waren zunächst moderat (Abb. 5.79) und stark schwankend. Das umgelagerte Produkt **36** konnte nach Aufarbeitung durch Chromatographie in Ausbeuten von 30-50 % erhalten werden, in einem Fall auch mit moderater Ausbeute von 65 % (Abb. 5.79).

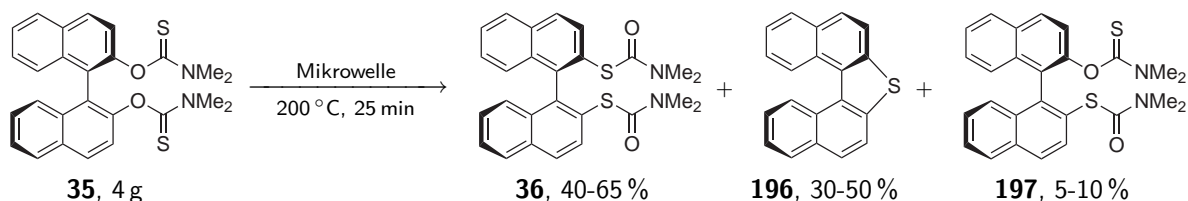


Abbildung 5.79: Newman-Kwart-Umlagerung zur Darstellung des *S*-Carbamoyls **36**.

Die Ausbeute der Nebenprodukte variierte von Ansatz zu Ansatz und lag typischerweise bei 30-50 % für 2,2'-Binaphthylthiophen **196** sowie bei 5-10 % für das einfach umgelagerte 2-*O*,2'-*S*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **197**. Das Reaktionsprodukt **36** ließ sich nach Aufarbeitung aus Ethanol umkristallisieren und somit die molekulare Struktur durch Röntgenbeugung feststellen (Abb. 5.80, S. 82).

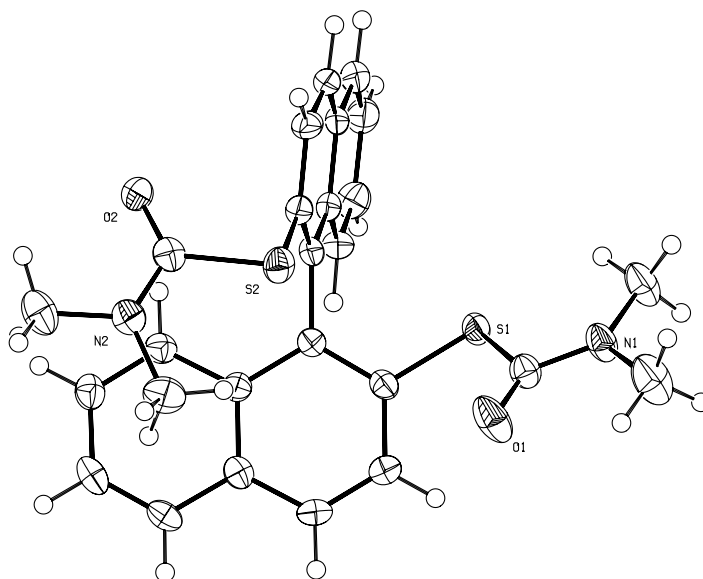


Abbildung 5.80: Molekulare Struktur des *S*-Carbamoyls **36**.

Durch Anregung von Ishihara [96] konnte die Ausbeute signifikant erhöht werden, indem der Maßstab der Reaktion von vier auf ein Gramm reduziert wurde (Abb. 5.81). Das Produkt ließ sich durch die Modifikation von *Ishihara* nach der Reaktion durch Kristallisation aus siedendem Ethanol, bei Zugabe eines Impfkristalles aus einem vorherigen Ansatz in sehr guten Ausbeuten ausfällen.

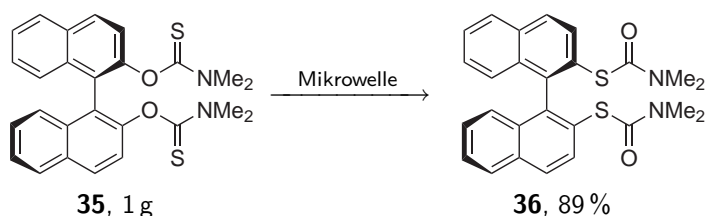


Abbildung 5.81: Newman-Kwart-Umlagerung im kleinen Maßstab.

Durch die Mikrowellensynthese war die Ansatzgröße somit auf 1 g pro Experiment limitiert. Es bedurfte daher einer alternativen Synthese für die Darstellung des Produktes **36** in großen Mengen. In Kooperation mit dem Institut für Chemische Reaktionstechnik in Erlangen wurde im Grossmaßstab die thermische Umlagerung des *O*-Carbamoyls **35** im Autoklaven getestet. Bei längeren Reaktionszeiten und höherer Temperatur konnte so in einem Ansatz die bisher umständliche Mikrowellensynthese (Abb. 5.81) durch eine nicht maßstablimitierte Synthese ersetzt werden (Abb. 5.82, S. 83).

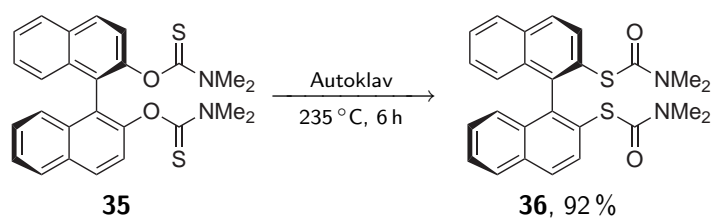


Abbildung 5.82: Newman-Kwart-Umlagerung im Großmaßstab.

Das Produkt wurde nach 6 h mit einer Temperatur von 90 °C in zwei Liter Ethanol eingetragen und kristallisierte über Nacht in hervorragender Ausbeute von 92 % aus. Die Oxychlorierung des *S*-Thiocarbamoyls **36** erfolgte analog der Modellstudien von *Nishiguchi et al.* [75] mit *N*-Chlorsuccinimid in HCl/Acetonitril. Durch Kühlung des Reaktionsgemisches unter 20 °C verlief die Reaktion kontrolliert und in sehr guten Ausbeuten um 89 % selektiv zu dem Disulfonsäurechlorid **33** (Abb. 5.83).

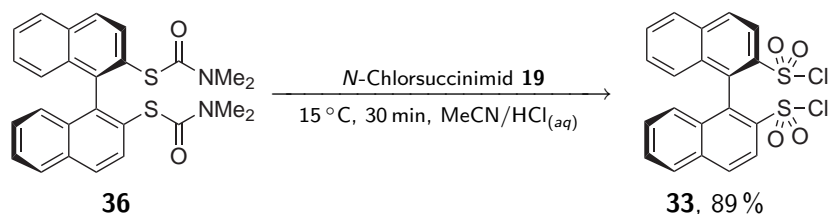
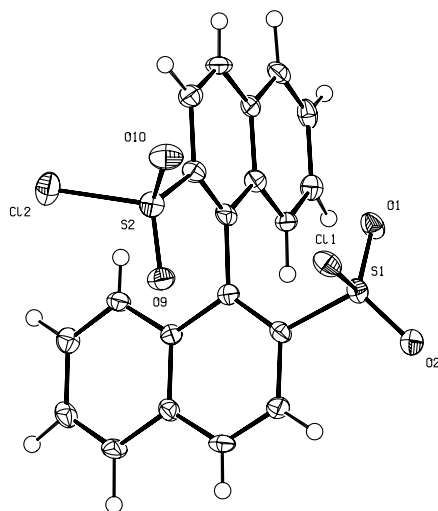
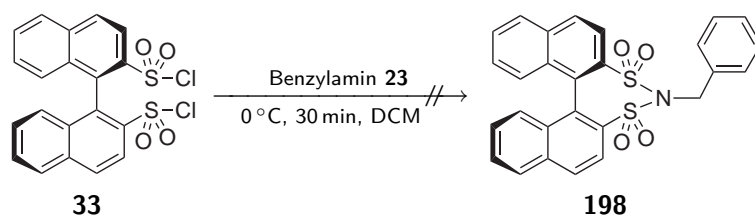


Abbildung 5.83: Oxychlorierung des Binaphthylthiocarbamoyls **36** zum analogen Sulfonsäurechlorid **33**.

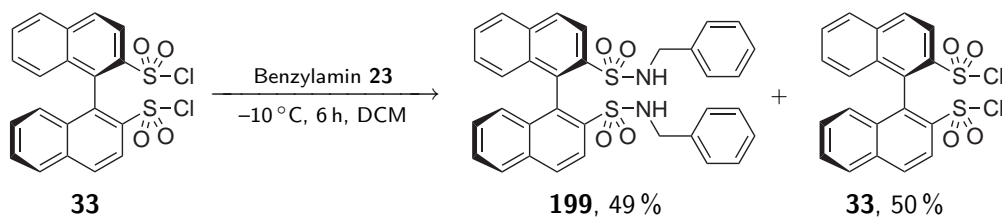
Nach Abfiltrieren des in der Reaktionslösung schwer löslichen Rohproduktes wurde dieses getrocknet und anschließend aus siedender Essigsäure umkristallisiert. Hierbei kristallisierte das Produkt in langen orthorhombischen Nadeln, allerdings von schlechter Qualität. Kristalle von besserer Qualität konnten als triklines Polymorph bei Raumtemperatur durch Lösen des Produktes in Essigsäure mit einem Zusatz von 5 % Essigsäureanhydrid und Verdunsten des Lösemittels erhalten werden (Abb. 5.84, S. 84).

Abbildung 5.84: Molekulare Struktur des Sulfonsäurechlorids **33**.

Durch die Erkenntnis, dass sich aliphatischen Sulfonimide erheblich leichter und selektiver nach Benzylschützung aufbauen lassen (Kapitel 5.3.1), wurde auch hier versucht die Synthese des Sulfonimides über eine Benzylschutzgruppe zu realisieren. In diesem Fall führte die Verwendung von Benzylamin **23** jedoch nicht zum benzylgeschütztem Derivat **198** von (*R*)-BINBAM (Abb. 5.85).

Abbildung 5.85: Syntheseversuch von benzylgeschütztem (*R*)-BINBAM **198**.

Weder durch Variation des Lösemittels noch durch eine langsame Zugabe des Amins und geringere Konzentration der Lösung war es möglich, die Bildung von Binaphthyl-2,2'-di-*N*-benzylsulfonamid **199** zu verhindern. Die Reaktion verlief selektiv zu dem diaminier-tem Produkt **199**, wobei sich 50 % des Eduktes **33** reisolieren ließen (Abb. 5.86).

Abbildung 5.86: Benzylierung des Sulfonsäurechlorides **33** mit Benzylamin zum Binaphthyl-2,2'-di-*N*-Benzylsulfonamid **199**.

Modellversuche von *Farrar* [88] aus dem Jahr 1960 zeigten, dass der Aufbau von tricyclischen aromatischen Sulfonimiden bei Verwendung von Ammoniak als Base in benzolischer Lösung möglich ist. Die direkte Darstellung des Zielmoleküls (*R*)-BINBAM **1** konnte so überraschend einfach durch die Aminierung des Sulfonsäurechlorides **33** mit gasförmigen Ammoniak erhalten werden (Abb. 5.87).

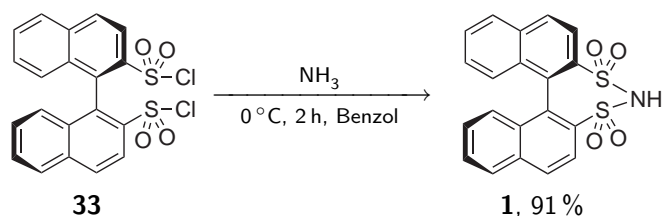


Abbildung 5.87: Direkte Darstellung des Zielmoleküls (*R*)-BINBAM **1** aus Sulfonsäurechlorid **33** und Ammoniak.

Als Rohprodukt wurde das Ammoniumsalz von (*R*)-BINBAM **1** isoliert, welches auf Kieselgel immobilisiert und mit salzsaurem Diethylether protoniert wurde. Das Produkt wurde so ausschließlich als ladungsneutrale Verbindung eluiert. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck konnte das Produkt als Schaum mit einem 1:1 Molverhältnis mit Diethylether erhalten werden. Eine Entfernung des Diethylethers unter vermindertem Druck, war auch im Feinvakuum nicht möglich. Kristalle von ausreichender Qualität für eine Röntgenstrukturanalyse entstanden durch Verdunsten des Diethylethers bei Normaldruck und Raumtemperatur (Abb. 5.88).

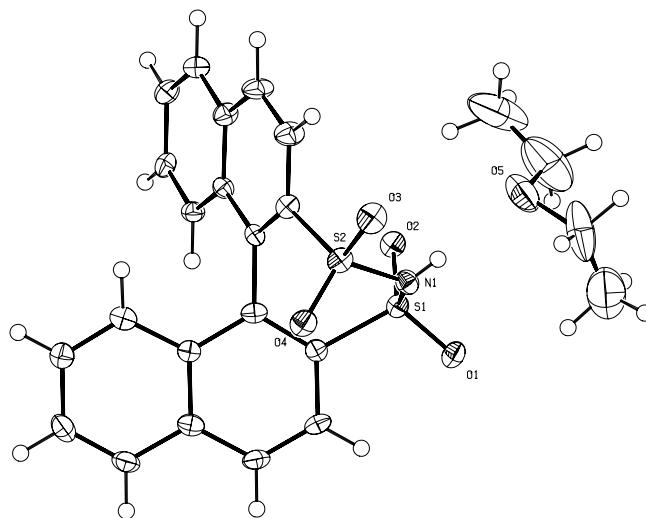


Abbildung 5.88: Molekulare Einheit aus Kristallstruktur von (*R*)-BINBAM **1** mit Diethylether.

Bei Verwendung einer stöchiometrischen Menge Ammoniak und niedrigeren Temperaturen fiel die Ausbeute geringer aus. Um für Katalyseexperimente zur Mechanismusaufklärung

rung einen NMR-aktiven Stickstoffkern einführen zu können, wurde in einem weiteren Experiment ^{15}N angereichertes Ammoniumchlorid (^{15}N 99 %) verwendet.

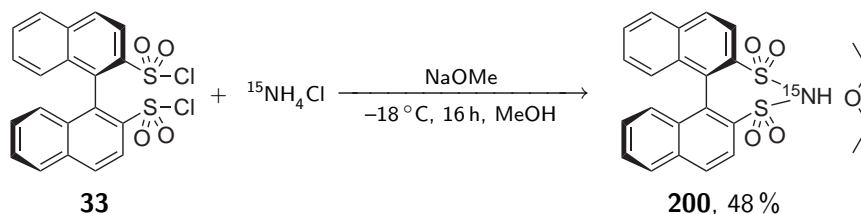


Abbildung 5.89: Darstellung des isotopenmarkierten Zielmoleküls (*R*)- ^{15}N -BINBAM **200**.

Die Synthese von (*R*)-BINBAM ausgehend vom (*S*)-BINOL *ent*-**1** wiederholt. Die Ausbeuten, NMR-Spektren und Schmelzpunkte waren hierbei bis auf minimale Abweichung identisch. Die Drehwerte der Verbindung zeigten gegenüber des jeweils anderen Enantiomers leichte Abweichungen, jedoch lag die Differenz beider Drehwerte im Regelfall bei etwa -5° . Dies galt insbesondere auch für die Enantiomerenpaare des kommerziell erworbenen (*R*)-BINOL **34** und (*S*)-BINOL *ent*-**34**.

Zur Kristallisation von (*R*)-BINBAM **1** mit Imidazoliumsalzen wurde eine wässrige Lösung von 1-Methyl-4-butylimidazoliumbromid **37** mit einer methanolischen Lösung von (*R*)-BINBAM vereinigt, worauf das in Wasser unlösliche Salz [bmim]BINBAM **38** als farbloser Feststoff ausfiel (Abb. 5.90).

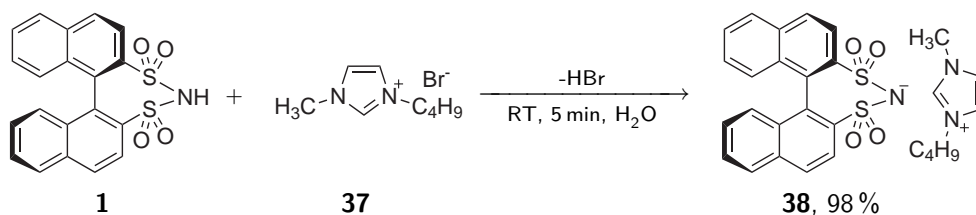


Abbildung 5.90: Synthese des hydrophoben Salzes [bmim](*R*)-BINBAM **38**.

Hieraus ließen sich durch Umkristallisieren aus Methanol Kristalle gewinnen (Abb. 5.91, S. 87), womit auch eine Methode gefunden wurde, um langkettige Imidazoliumsalze durch einfache Kristallisation zu reinigen.

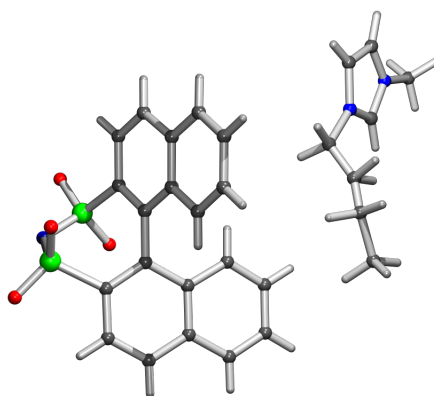


Abbildung 5.91: Molekulare Einheit der Kristallstruktur von [bmim](*R*)-BINBAM **38**.

Durch Filtration einer in Dichlormethan gelösten Mischung aus [bmim](*R*)-BINBAM **38**, 4-Brombenzaldehyd **121**, Diphenylether und (*R*)-BINBAM **1** über eine Säule mit Kieselgel wurden alle ionischen Bestandteile auf der stationären Phase absorbiert. Von der Säule konnten die nicht geladenen Verbindungen durch Spülen mit Diethylether oder Dichlormethan eluiert werden, ohne dass nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck Spuren von (*R*)-BINBAM **1** oder 1-Methyl-4-Butylimidazolium **37** detektiert werden konnten. Nachdem alle nicht geladenen Bestandteile von der Säule gespült wurden, konnte durch Wechsel des Laufmittels zu Salzsäurem Diethylether das protonierte (*R*)-BINBAM eluiert werden. Abschließend gelang es durch spülen mit Methanol auch die letzte verbleibende Komponente [bmim]Cl von der Säule zu spülen. Somit ließ sich aus ionischen Produktmischungen von (*R*)-BINBAM, durch einfache lösemittelabhängige Filtration jeder Bestandteil reisolieren. Das Kontrollexperiment aus bmim[BINBAM] **38** zeigte, dass die Auftrennung des Salzes **38** nahezu quantitativ verläuft (Abb. 5.92).

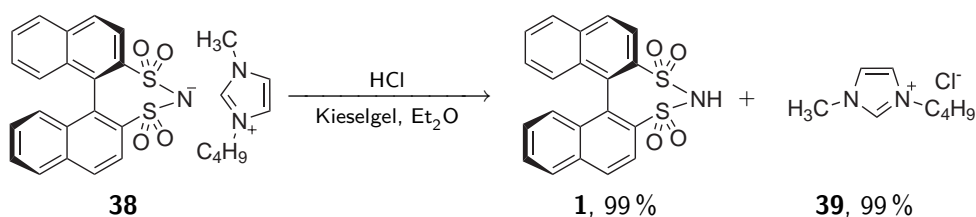


Abbildung 5.92: Auftrennung von [bmim](*R*)-BINBAM **38** in Einzelkomponenten.

5.3.2.3 Synthese eines achiralen BINBAM-Äquivalentes

Ein achirales Vergleichssystem konnte in zwei Schritten aus kommerziell erhältlichen *p*-Toluolsulfonsäurechlorid **115** und dessen Sulfonamid **74** hergestellt werden. Nach Aufschmelzen der Reaktanden wurde durch Zugabe von Kaliumcarbonat das Sulfonimid-salz **201** in guter Ausbeute erhalten (Abb. 5.93, S. 88).

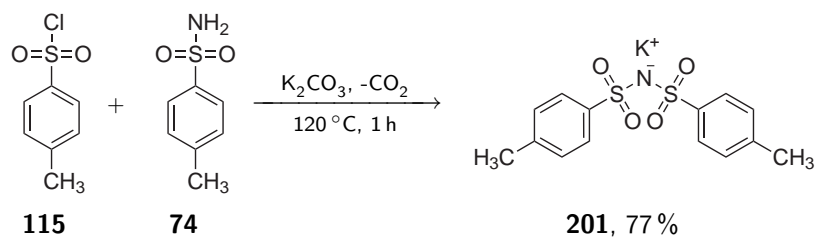


Abbildung 5.93: Darstellung von Kalium-*p*-toluolsulfonimid **201** aus *p*-Toluolsulfonamid **74** und dessen Säurechlorid **115**.

Das Kaliumsalz konnte durch Protonierung in heißer wässriger Lösung mit Salzsäure in hervorragender Ausbeute von 95 % in das (*p*-Toluolsulfonimid als kristalliner Feststoff überführt werden (Abb. 5.94).

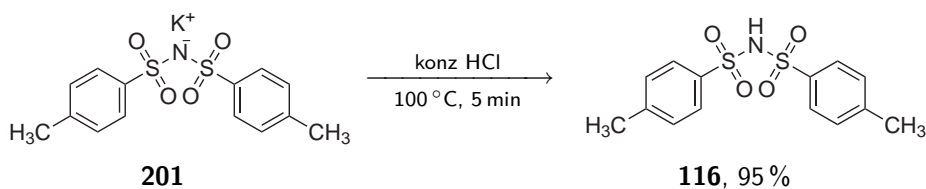


Abbildung 5.94: Darstellung von *p*-Toluolsulfonimid **116** aus dessen Kaliumsalz.

5.4 Anwendung von Sulfonimiden in der Brønstedsäurekatalyse

Das zur Entwicklung von Trennbedingungen für die HPLC-Analyse an chiraler Phase benötigte racemische 4-Methyl-2-(1-phenylethyl)phenol **87** wurde durch eine Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** und Styrol **41** hergestellt. Das Produkt konnte nach fraktionierter Destillation in 73 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 5.95).

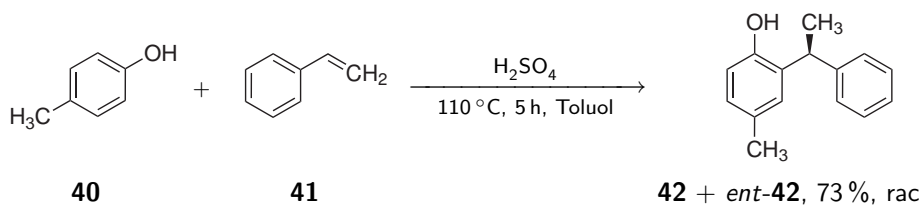
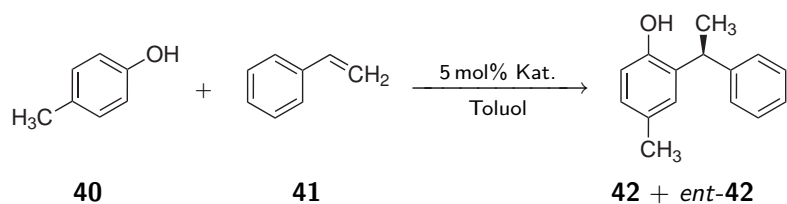


Abbildung 5.95: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

Die Ausbeute im katalytischem Maßstab wurde über achirale Gaschromatographie direkt aus der Reaktionslösung bestimmt, wozu ein Äquivalent *n*-Pentadecan als interner Standard der Reaktionslösung hinzugefügt wurde. Um die Katalysatoren als Brønstedsäure bei der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41** zu testen, wurde 1 μmol Katalysator zu 20 mmol der Reaktanden gegeben (Abb. 5.96, S. 89).

**Abbildung 5.96:** Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

Die Reaktionslösung wurde anschließend durch präparative DC aufgearbeitet und der Enantiomerenüberschuss aus dem so vorgereinigtem Produkt **87** bestimmt. Eine Zusammenfassung der Reaktionsergebnisse ist Tab. 5.4 in gegeben.

Tabelle 5.4: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung in Toluol.

	Katalysator	Zeit / h	Temp / °C	Umsatz / %	Ausbeute / %	ee [%]
1	konz. H ₂ SO ₄	1 h	40	33	0	n.b.
2	konz. H ₂ SO ₄	2 h	40	44	7	rac
3	konz. H ₂ SO ₄	5 h	40	69	20	rac
4	konz. H ₂ SO ₄	24 h	40	100	56	rac
5	konz. H ₂ SO ₄	48 h	40	100	67	rac
6	konz. H ₂ SO ₄	8 h	60	100	95	rac
7	CF ₃ SO ₃ H	8 h	60	100	96	rac
8	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	8 h	60	100	98	rac
9	(Tos) ₂ NH 116	8 h	60	72	0	n.b.
10	(<i>R</i>)-BINBAM 1	8 h	60	79	0	n.b.
11	kein	8 h	60	6	0	n.b.

Bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C wurde zunächst der Reaktionsumsatz über einen Zeitraum von 48 h beobachtet (Eintrag 1-5). Hieraus wurde die Reaktionsgeschwindigkeit abgeschätzt und anschließend die Katalyseexperimente bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C durchgeführt. Bei den sehr starken Säuren (Eintrag 6-8) konnte ein quantitativer Umsatz mit sehr guten Ausbeuten erzielt werden. Bei den schwächeren Säuren (Eintrag 9+10) war zwar ein deutlicher Reaktionsumsatz zu verzeichnen, allerdings führte dieser nicht zur Bildung des Reaktionsproduktes. Ohne Katalysator war ein geringer Umsatz von 6 %, jedoch ebenfalls ohne Bildung des Produktes **87** zu verzeichnen, was, wie bei den anderen Styrolderivaten auch, auf die Polymerisation des Ausgangsmaterials zurückzuführen ist.

Um einen Reaktionsumsatz mit den Sulfonimiden **116** und **1** zu erhalten, wurden Styrolerivate mit elektronenärmeren Aromaten getestet, die eine höhere Reaktivität aufweisen. Hierbei wurden bevorzugt *para*-substituierte Styrolerivate verwendet und die Katalyse zunächst mit Methoxystyrol **202** wiederholt (Abb. 5.97, S. 90). Die Ergebnisse

sind in Tab. 5.5 aufgeführt.

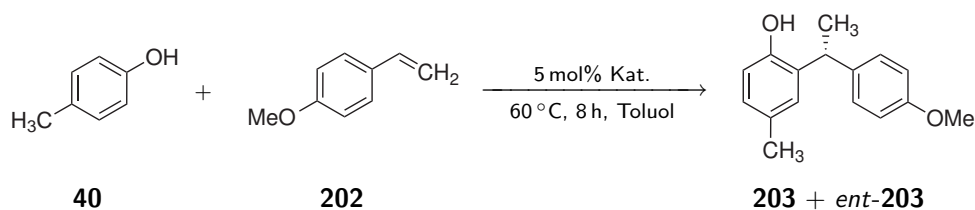


Abbildung 5.97: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Methoxystyrol **202**.

Tabelle 5.5: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Methoxystyrol **202** in Toluol.

	Katalysator	Alkenumsatz / %	Ausbeute / %
1	konz. H ₂ SO ₄	100	0
2	CF ₃ SO ₃ H 61	100	0
3	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH 204	100	0
4	(<i>R</i>)-BINBAM 1	100	0
5	kein	88	0

Es konnte in allen Fällen zwar ein sehr hoher (Eintrag 5) bis quantitativer Umsatz (Einträge 1-4) des Alkens beobachtet werden, jedoch konnte in keinem Fall Produkt nachgewiesen werden.

Ein ähnliches Ergebnis wurde auch unter Verwendung von Nitrostyrol **205** erhalten (Abb. 5.98). Die Reaktionsergebnisse sind in Tab. 5.6 aufgeführt.

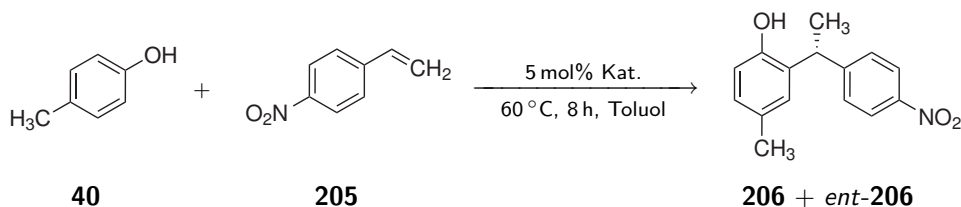


Abbildung 5.98: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Nitrostyrol **205**.

Tabelle 5.6: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Nitrostyrol **205** in Toluol.

	Katalysator	Alkenumsatz / %	Ausbeute / %
1	konz. H ₂ SO ₄	100	0
2	CF ₃ SO ₃ H 61	100	0
3	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH 204	100	0
4	(<i>R</i>)-BINBAM 1	100	0
5	kein	95	0

Abschließend wurde die Reaktion mit Pentafluorstyrol **207** durchgeführt, was jedoch ebenfalls nicht zu einer Bildung des Produktes **208** führte (Abb. 5.99). Die Reaktionsergebnisse sind in Tab. 5.7 aufgeführt.

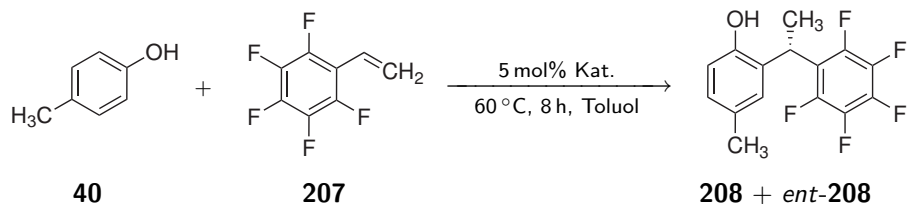


Abbildung 5.99: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Pentafluorstyrol **207**.

Tabelle 5.7: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Pentafluorstyrol **207** in Toluol.

	Katalysator	Alkenumsatz / %	Ausbeute / %
1	konz. H ₂ SO ₄	100	0
2	CF ₃ SO ₃ H 61	100	0
3	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH 204	100	0
4	(<i>R</i>)-BINBAM 1	100	0
5	kein	100	0

In Fall von Pentafluorstyrol **207** wurde das Alken quantitativ verbraucht, ohne dass das Produkt nachgewiesen werden konnte. Es ist daher davon auszugehen, dass die Polymerisation vollständig das Styrol verbraucht.

Da der Einsatz reaktiverer Styrolerivate nicht erfolgreich war, wurde versucht die Acidität der Sulfonimide durch Anpassung der Reaktionsbedingungen zu erhöhen. Hierzu wurde die Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** in der ionischen Flüssigkeit [bmim]Tf₂N untersucht (Abb. 5.100) (vgl. Kapitel 3.3). Die Ausbeuten der Reaktion sind in Tab. 5.8, S. 92 zusammengefasst.

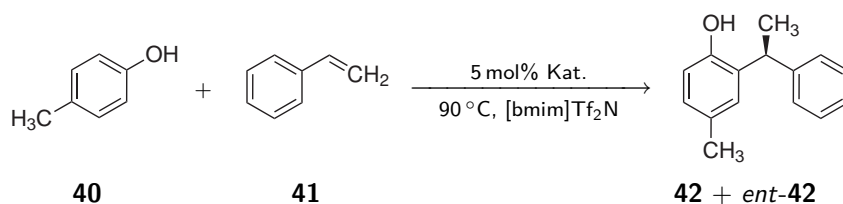


Abbildung 5.100: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

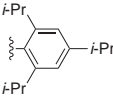
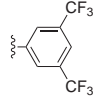
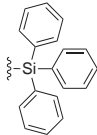
Tabelle 5.8: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** in ionischer Flüssigkeit [bmim]Tf₂N.

	Katalysator	Zeit / h	Alkenums. / %	Phenolums. / %	Ausbeute / %	% ee]
1	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	15	100	51	28	rac
2	(Tos) ₂ NH 116	15	46.3	29	40	rac
3	(<i>R</i>)-BNPPS* 209	15	62.5	51	35	rac
4	<i>R</i> -BINBAM 1	15	100	56	87	rac

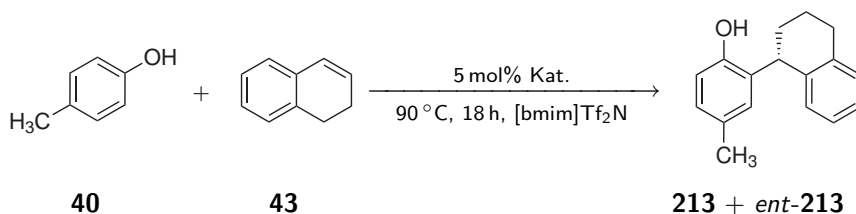
*(*R*)-Binaphthylphosphorsäure

Es wurden unter diesen Reaktionsbedingungen weitere 3,3'-Derivate von Binaphthylphosphorsäuren (BNPPS) getestet [97]. Die Reaktionsergebnisse sind in Tab. 5.9 zusammengefasst.

Tabelle 5.9: Katalyseergebnisse von 3,3'-Binaphthylphosphorsäuren mit Styrol **41** in ionischer Flüssigkeit ([bmim]Tf₂N).

	BNPPS: 3,3'-Rest	Zeit	Alkenumsatz / %	Phenolumsatz / %	Ausbeute / %	% ee
1	 210	18	17	21	1	rac
2	 211	18	1.0	10	1	rac
3	 212	18	38	23	2	rac

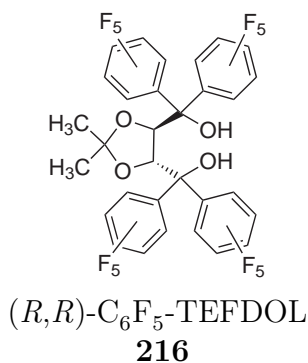
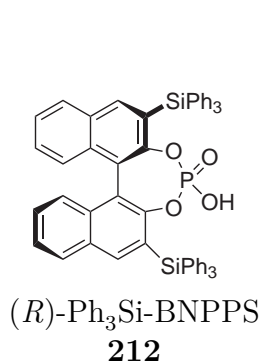
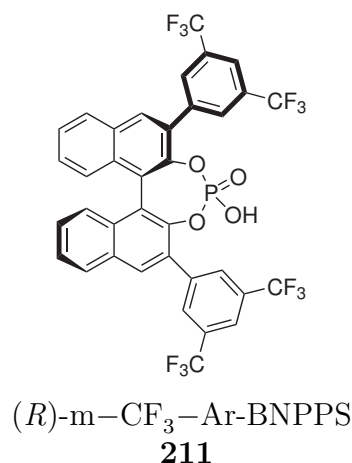
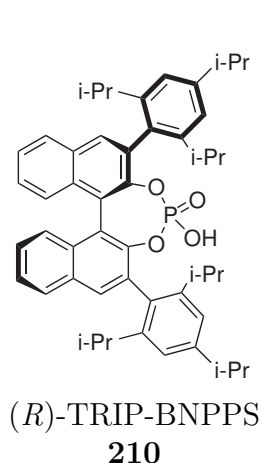
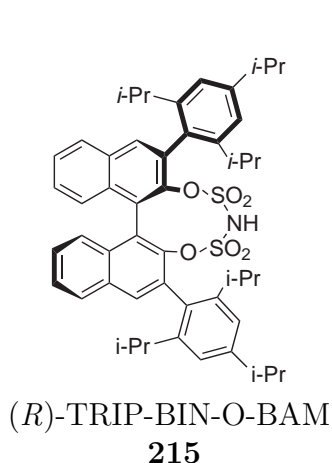
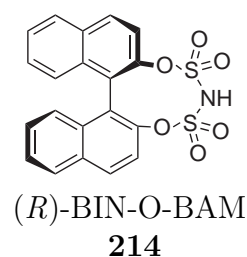
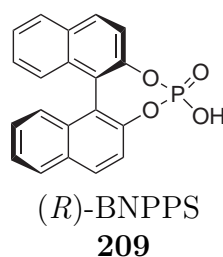
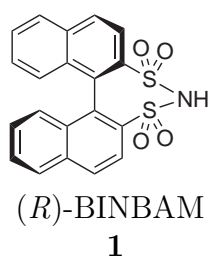
Da stereochemische Induktion bei Styrolderivaten besonders leicht an 1,2-Dihydronaphthalin **43** zu erhalten ist [98], wurde abschließend dieses Alken **43** mit chiralen Brønstedsäuren umgesetzt (Abb. 5.101)

**Abbildung 5.101:** Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit 1,2-Dihydronaphthalin **43**.

Die verwendeten Katalysatoren sind in Abb. 5.102, S. 93 dargestellt, die Ergebnisse der Katalyse in Tab. 5.10, S. 93 zusammengefasst.

Tabelle 5.10: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit 1,2-Dihydronaphthalin **43** durch chirale Brønstedsäuren.

Kat	Alkenumsatz [%]	Ausbeute [%]	[% ee]
1 (<i>R</i>)-BINBAM 1	100	93	rac
2 (<i>R</i>)-BNPPS 209	38	23	rac
3 (<i>R</i>)-BIN-O-BAM 214	100	90	rac
4 (<i>R</i>)-TRIP-BIN-O-BAM 215	6	5	rac
5 (<i>R</i>)-TRIP-BNPPS 210	1	0	n.b.
6 (<i>R</i>)- <i>m</i> -CF ₃ -Ar-BNPPS 211	34	13	rac
7 (<i>R</i>)-Ph ₃ Si-BNPPS 212	1	1	rac
8 (<i>R,R</i>)-C ₆ F ₅ -TEFDOL 216	4	1	rac

**Abbildung 5.102:** Verwendete Katalysatoren bei der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**.

6 Diskussion

6.1 Synthese und Anwendung von Sulfonimiden auf Basis von Aminosäuren

Die Verseifung des Phenylalaninmethylesters **3**, welcher in eigenen Vorarbeiten hergestellt wurden [2], gelang in guten Ausbeuten von isolierten 80 % (Abb. 6.1).

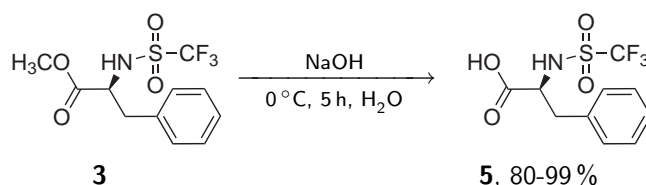


Abbildung 6.1: Darstellung der freien Carbonsäure Tf-*L*-Phe-OH **5**.

Bei dem analogen Alaninderivat konnte die gleiche Reaktion nur mit 67 % Ausbeute vollzogen werden. Die eigentliche Verseifung des Methylester ist bei beiden Experimenten mit erheblich höherer Ausbeute verlaufen. Da aus der Reaktion jedoch das Natriumsalz hervorgeht und dieses erst durch saure Aufarbeitung protoniert wird, ist neben der Verseifung ein weiterer Schritt nötig um die Produkte zu isolieren. Hierbei wurde das Aminosäurederivat mit Salzsäure versetzt und anschließend mit organischen Lösungsmitteln extrahiert. Da sowohl *N*-Triflylalanin als auch *N*-Triflylphenylalanin, bedingt durch die hohe Polarität der Säure und des Triflyl-Restes, eine sehr hohe Wasserlöslichkeit aufweisen, war es schwierig diese aus der Wasserphase zu extrahieren. Im Fall von Phenylalanin gelang dies, wie bereits beschrieben, in guten Ausbeuten. Da Alanin jedoch einen erheblich kleineren hydrophoben Rest an der Aminosäure trägt, war hierbei die Wasserlöslichkeit um ein Vielfaches größer woraus die lediglich befriedigende Ausbeute von 67 % resultiert. Dieser Verlust konnte minimiert werden, indem zur Protonierung der Salze ein saurer Ionenaustauscher verwendet wurde und Natronlauge im Überschuss zugegeben wurde. Hierdurch verlief die Verseifung quantitativ und die Aufarbeitung der freien *N*-Triflylamino-säure erfolgte durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Die *N*-Triflylamino-säuren konnten so fast quantitativ erhalten werden. Die Umsetzung der freien *N*-Triflylamino-säuren in die jeweiligen ionischen Flüssigkeiten muss bei beiden Aminosäuren in quantitativen Ausbeuten verlaufen sein, da das Aus-

gangsmaterial vollständig aufgebraucht wurde und keine organischen Nebenprodukte im ^1H -NMR nachgewiesen werden konnten. Allerdings verbleibt durch die gute Löslichkeit des IL-Bromids und des Aminosäuresalzes in Aceton ein gewisser Betrag des anorganischen Metathesesalzes Natriumbromid in der Acetonphase gelöst. Dieses Salz musste durch Extraktion der in Dichlormethan gelösten IL mit Wasser entfernt werden, bis ein Test auf Halogenide mit Silbernitrat negativ ausfiel. Hierdurch entstanden erneut Probleme aufgrund der Wasserlöslichkeit des Produktes, wodurch die Ausbeuten bei der Aufarbeitung verringert wurden sind. Dieses Problem konnte umgangen werden indem die Bromide zuvor über einen basischen Ionenaustauscher gegen Hydroxid-Ionen ausgetauscht wurden (Abb. 6.2).

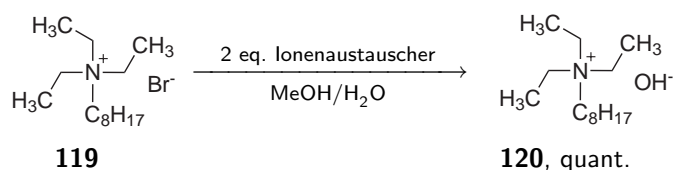


Abbildung 6.2: Austausch des Halogenid-Anions von [2228N]Br **119** am Ionenaustauscher.

Da hierbei zunächst ein mit Silbernitrat durchgeführter Test auf Halogenide, auch bei Verwendung von zehnfachen Überschuss des Ionenaustauschers stets positiv ausfiel, wurde das Austauschverhalten des Ionenaustauschers über Ionenchromatographie quantifiziert.

Zwei Äquivalente Ionenaustauscher waren hierbei vollkommen ausreichend gewesen um die Konzentration der Halogenide unter die Nachweisgrenze zu bringen. Somit wurde dieses Ergebnis in weiteren Experimenten eingesetzt, jedoch konnte nicht erklärt werden, warum ein Silbernitratstest auf Halogenide einen leicht gelben Niederschlag verursachte. Mit dem Wissen, dass es sich dabei nicht um ein Silberbromid handeln kann, lässt sich dieser Sachverhalt jedoch relativ leicht aufklären. Da die Bromide quantitativ durch Hydroxid ersetzt wurden, wird es sich bei dem gebildeten Niederschlag um eine Fällung von Silber(I)hydroxid (AgOH) bzw. Silber(I)oxid (Ag_2O) gehandelt haben. Da in Abhängigkeit des pH-Wertes zunächst das Hydroxid und anschließend daraus das Oxid gebildet wird und beide Salze eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser haben, führt der Halogenidtest mit Silbernitrat in diesem Fall zu einer Fehlinterpretation. Da der Halogenid-Test mit Silbernitrat ausschließlich in Salpetersaurer Lösung zulässig ist, ist dieses Resultat nicht weiter erstaunlich.

Um die Zusammensetzung der IL zu untersuchen, wurde eine Probe der IL in Wasser/Methanol gelöst und erneut Silbernitrat zugefügt (Abb. 5.3, S. 52). Da die Zugabe von Silbernitrat nicht zu einer Trübung der Lösung führte und die Integrale im ^1H -NMR von Anion und Kation stöchiometrische Verhältnisse hatten, ist davon auszugehen, dass

die ionischen Flüssigkeiten über diesen Prozess auch ohne zusätzliche Aufarbeitung in sehr hoher Reinheit hergestellt werden können (Abb. 6.3).

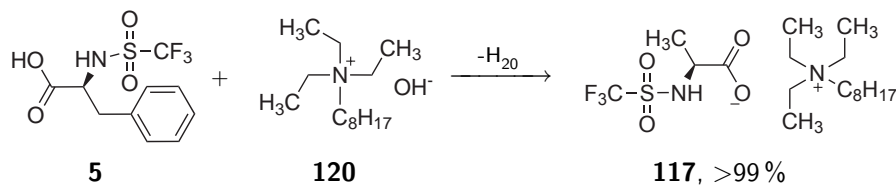


Abbildung 6.3: Darstellung der IL [2228N]Tf-*L*-Ala-OH 4.

Da die *N*-Triflylaminosäuren über zwei acide Protonen verfügen, stellte sich die Frage, welches der beiden Protonen acider ist und bei der Herstellung der ionischen Flüssigkeit neutralisiert wurde. *Ohno* postulierte [76], daß sich das freie Proton in der IL an der Carbonsäure befindet und das acidere Proton somit am *N*-Triflyl sitzt, blieb einen Beweis für diese These jedoch schuldig.

Um das acidere Proton zu identifizieren, wurden NMR-Spektren von allen *N*-Triflylderivaten des Phenylalanins aufgenommen und untereinander verglichen. Die in DMSO-*d*₆ aufgenommenen NMR-Spektren vom Methylester **3**, der IL **7** und der *N*-Triflylaminosäure **5** sind in Abb. 6.4, S. 98 gezeigt. Dem Methylester **3** fehlt das Proton der freien Carbonsäure, jedoch ist das Triflyl-Proton vorhanden. Dieses zeigt in DMSO-*d*₆ eine chemische Verschiebung von 10.12 ppm. Die freie Triflylaminosäure zeigt ein Proton bei 10.10 ppm und ein weiteres Proton bei 13.42. Es lässt sich also festhalten, dass das NH-Proton eine Verschiebung von 10 ppm und das COOH Proton eine Verschiebung von 13.5 ppm zeigt. Welches Proton in der IL **7** vorhanden ist, zeigt das oberste der abgebildeten ¹H-NMR Spektren. In diesem findet sich ausschließlich ein breites Singulett bei 9 ppm. Aufgrund der chemischen Verschiebung des Protons ist dieses nicht an der Carbonsäure sondern am Triflylstickstoff gebunden. Diese Tatsache konnten *Ohno et al.* nicht feststellen, da diese ausschließlich Spektren in Chloroform aufgenommen haben. In diesem Lösemittel ist der Protonenaustausch der aciden Protonen untereinander allerdings so schnell, dass diese nicht detektiert werden können.

Die Verbreiterung des Signals des NH-Protons von 30 Hz in der *N*-Triflylaminosäure **5** auf 90 Hz in der ionischen Flüssigkeit **7** lässt nicht auf eine starre Bindung des Protons schließen, sondern weist auf einen schnellen Austausch des Protons hin.

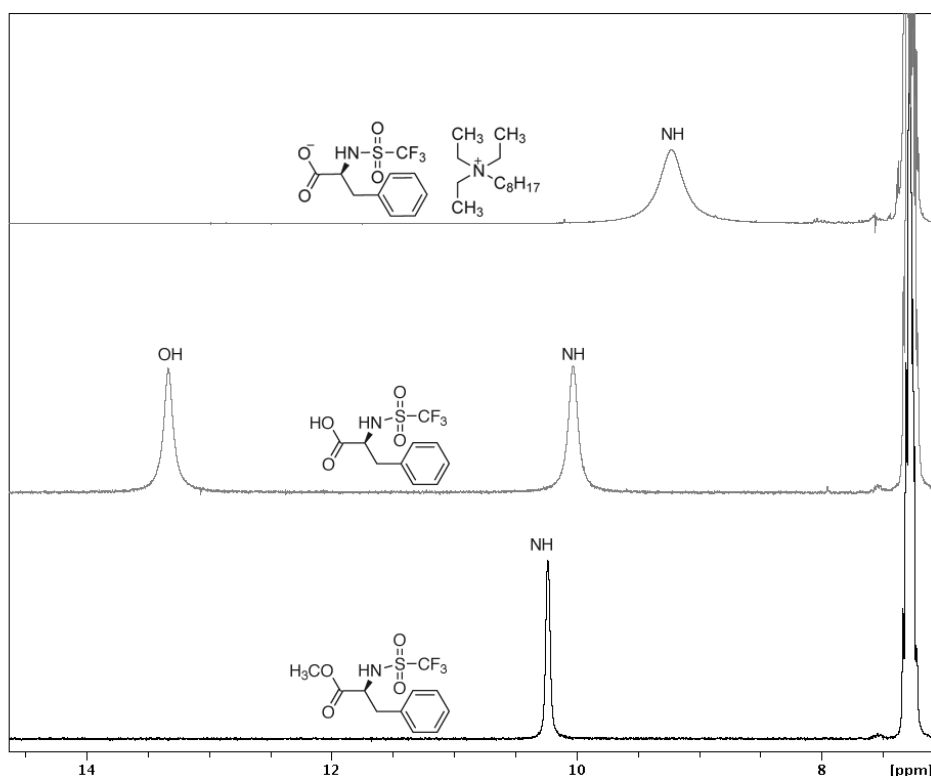


Abbildung 6.4: NMR-Übersicht für die NH und $COOH$ Protonen.

6.1.1 Aza-Baylis-Hillman-Reaktion in ionischen Flüssigkeiten auf Basis von Sulfonamiden

Die aus eigenen Vorarbeiten [2] resultierenden *N*-Triflylaminosäuren, welche zuvor in ionische Flüssigkeiten überführt wurden, konnten nun als Lösemittel in der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion eingesetzt werden und hierbei die von *Leitner et al.* postulierten Aktivierungsmechanismen auslösen. Die Resultate der ionischen Flüssigkeiten und die Ergebnisse der Vorstufen, welche sofern es sich um einen Feststoff handelte als Additiv mit 10 mol% zugesetzt wurden sind in Kapitel 5.1 in Tab. 5.2, S. 55 aufgeführt. Bei den Ergebnissen ist deutlich zu sehen, dass die eingesetzten Säurefunktionen den Umsatz der Reaktion im Vergleich zu einem racemischen Standardexperiment (Nr. 7) um bis zu 40 % steigern konnte. Diese Tendenz wurde bereits zuvor von *Leitner et al.* [99] mit der Begründung beschrieben, dass die Acidität der eingesetzten Brønstedsäure einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt – je acider die Säure desto schneller die Reaktion. Begründet wird diese Schlussfolgerung mit dem postulierten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion [100], in welchem das Substrat in seine Enolform umlagert, um anschließend den Katalysator abzuspalten (Abb. 6.5, S. 99).

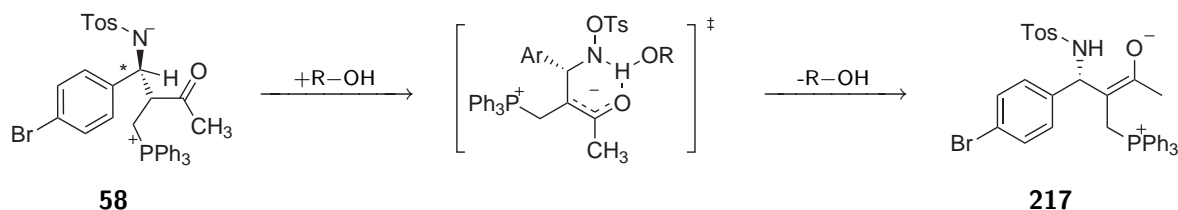
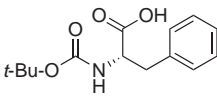
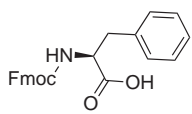
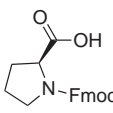
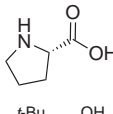



Abbildung 6.5: Postulierter geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion [99] durch Katalyse über acide Protonen.

Eine Ausnahme hiervon bildet Eintrag 4, in welcher der Reaktionsumsatz zwar sehr gering, dafür aber ein leichter Enantiomerenüberschuss vorhanden ist. Das herausragende Experiment in dieser Versuchsreihe mit 88 % Umsatz und deutlichen 31 % *ee* entstand beim Einsatz von 10 mol% *N*-(Trifluormethansulfonyl)-phenylalanin **5**. Im Folgenden wurden *N*-geschützte Derivate von Phenylalanin sowie sterisch anspruchsvolle Aminosäuren getestet, um den sterischen Einfluss von Stickstoffsubstituenten auf die Katalyse zu untersuchen. Hierdurch sollte systematisch der Auslöser für die Enantioselektivität gefunden werden.

Tabelle 6.1: Auswahl von Katalyseergebnissen aus Tab. 5.2, S. 55.

Additiv	mol%	Lösemittel	Umsatz [%]	<i>ee</i> [%]	
	124	10	THF	94	rac
	125	10	THF	95	rac
	126	10	THF	94	rac
	127	10	THF	75	6.4
	128	10	THF	90	rac

Kein Derivat von Phenylalanin und keine der getesteten Aminosäuren war in der Lage auch nur eine geringe Enantioselektivität auf das Substrat zu übertragen. Somit sollte eine sterische Blockierung des Stickstoffes am Phenylalanin eine unwahrscheinliche Ursache für die Enantioselektivität bei diesem Additiv sein. Auf der Suche nach strukturellen Ähnlichkeiten zwischen dem Äpfelsäureborat von *Leitner et al.* und dem *N*-Triflylphenylalanin **5** aus den eigenen Experimenten fiel auf, dass beide Moleküle eine zweifache Säurefunktion besitzen. Zwar wurde von *Leitner et al.* bereits die Acidität

als Wechselwirkungen mit den Zwitterionen **57** und **58** im Katalysezyklus beschrieben, allerdings konnte *Leitner et al.* nicht erklären, weswegen erst eine zweifache Aciditätsfunktion in der IL zu einem herausragenden Enantiomerenüberschuss führt.

Eine erneute Interpretation des Mechanismus unter Einbeziehung eines doppelt aciden Katalysators ermöglicht an diesem eine weitere Koordinationstelle. Die überstöchiometrisch eingesetzte ionische Flüssigkeit hat zwei Carbonsäurereste. Während eine Carbonsäure notwendig ist, um das Enolat des zwitterionischen Übergangszustandes **57** zu koordinieren, verbleibt eine weitere Carbonsäure um das in der Reaktionslösung vorhandene Imin zu aktivieren (Abb. 6.8, S. 101). Unter Betrachtung aller hoch enantioselektiven Organokatalysatoren für die Aza-Baylis-Hillman-Reaktion ist zu erkennen, dass jeder dieser Katalysatoren bifunktional aufgebaut ist und ein starres Grundgerüst die funktionellen Gruppen in Position hält (Abb. 6.6).

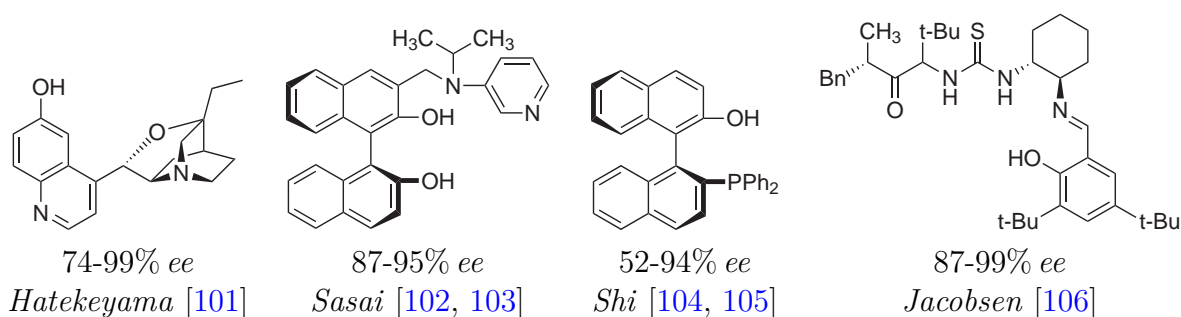


Abbildung 6.6: Effiziente Organokatalysatoren der Aza-Baylis-Hilman-Reaktion.

Neben einer Brønstedsäurefunktion ist in allen Fällen bereits eine Lewisbase für einen nukleophilen Angriff auf das Alken in den Katalysator eingebaut, was für den *Sasai*-Katalysator in Abb. 6.7 gezeigt ist.

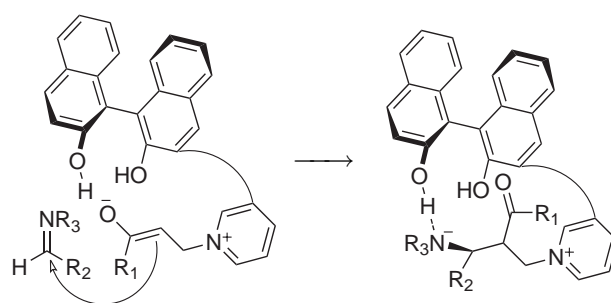


Abbildung 6.7: Katalysatoren mit eingebauter Lewisbase für den nukleophilen Angriff auf die ungesättigte Carbonylverbindung.

Ein sehr ähnlicher Komplex sollte also auch entstehen, wenn die Borat-IL von *Leitner et al.* sowohl Imin als auch Zwitterion koordiniert (Abb. 6.8, S. 101).

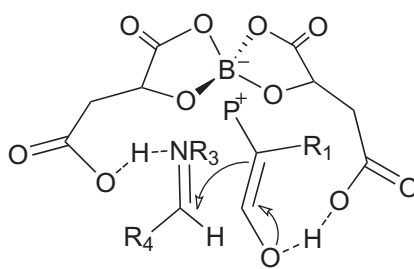


Abbildung 6.8: Komplex zwischen Borat-Anion, Phosphin-Zwitterion und Imin, wodurch die Effizienz der zweifachen Aciditätsfunktion erklärt wird.

Da durch das Boratgerüst die räumliche Struktur des Übergangszustandes vorgegeben wird, ist der entscheidende Nachteil des *N*-Triflylphenylalanins, dass dessen Grundgerüst – wenn überhaupt – nur einseitig durch die Phenylgruppe eine räumliche Koordination vorgibt (Abb. 6.9).

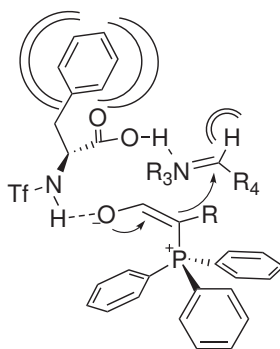


Abbildung 6.9: Komplex zwischen Phenylalanin-Anion, Phosphin-Zwitterion und Imin, der die er die nur einzige Abschirmung des Phenylalanins erklärt.

Aus den Katalyseergebnissen wurde zusammenfassen ein eher geringer Einfluss des Anions ersichtlich. Offensichtlich ist nicht die Koordination des Lösemittels, sondern die Beteiligung einer chiralen Brønstedsäure am Katalysezyklus als Co-Katalysator entscheidend. Da diese in dem von *Leitner* vorgestellten Beispiel im Lösemittel vorhanden war, lässt sich die herausragende Enantioselektivität auch durch einen überstöchiometrisch eingesetzten Katalysator umformulieren. Aufgrund des nur mäßigen Erfolgs in der Aza-Baylis-Hillman-Reaktion, der dem Aufwand zur Herstellung von ILs nicht ansatzweise Gereicht wurde, wurden keine weiteren chirale ionischen Flüssigkeiten als Lösemittel eingesetzt. Zwar hätten die aciden ILs dem Katalysemodell angepasst werden können, jedoch war das Ziel dieser Arbeit nicht die Darstellung von flüssigen Organokatalysatoren. Da zudem die chirale Information nur aus dem Lösemittel übertragen wurde, weil dieses wahrscheinlich über funktionelle Gruppen in den Katalysezyklus eingriff, wurde die Aza-Baylis-Hillman-Reaktion als Testsystem verworfen.

6.2 Synthese von aliphatischen Sulfonsäuren

6.2.1 Synthese von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen

Die Synthese von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen konnte ausgehend von literaturbekannten Beispielen reproduziert werden. So gelang es, das Natriumbutansulfonat **89** ausgehend von *n*-Chlorbutan **88** in 76 % Ausbeute herzustellen (Abb. 6.10).

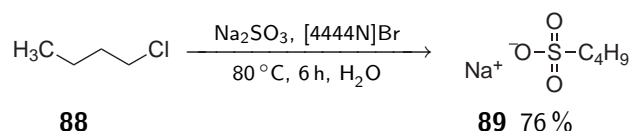


Abbildung 6.10: Darstellung von Natriumbutansulfonat **89** nach *Strecker et al.* [53].

Bei der Synthese fiel ein Salzgemisch von Natriumchlorid, Natriumsulfit und dem Natriumsalz der Sulfonsäure **89** aus. Aufgrund der hohen Polarität sind alle vorliegenden Salze hervorragend in Wasser und begrenzt in Alkoholen löslich. Die Auftrennung des Salzgemisches basierte daher auf den unterschiedlichen Löslichkeiten der Salze in Alkoholen. Bei Natriumbutansulfonat gelang dies in akzeptabler Reinheit durch Extraktion des unter vermindertem Druck getrockneten Rückstandes mit Ethanol.

Bei Natriumchlormethansulfonat **11** (Abb. 6.11) konnte die Synthese durch Optimierung der Reaktionsbedingungen sogar über die Literaturausbeute hinaus gesteigert werden.

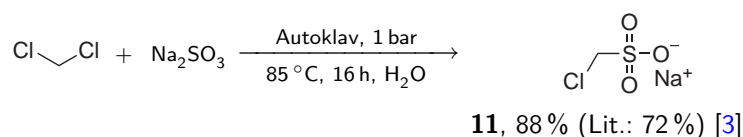


Abbildung 6.11: Darstellung von Natriumchlormethansulfonat **11** [3].

Die publizierte Ausbeute von 72 % konnte auf 88 % durch Verdoppeln der Reaktionsdauer erhöht werden. Laut des Patentes [3] lässt sich das Produkt mit Ethanol isolieren, was jedoch einen sehr großen Lösungsmittelbedarf zur Folge hätte. Die Löslichkeit von Natriumchlormethansulfonat **11** lag lediglich bei 9.9 g/L (21 °C), wodurch die Extraktion mittels Soxhletapparat erforderlich würde. Eine weniger zeitintensive Methode stellte das Eintragen des Reaktionsrückstandes in siedendes Methanol da. Durch die erhöhte Löslichkeit des Produktes **11** in Methanol (136 g/L, 65 °C; 86 g/L, 21 °C) konnte so ein Großteil des Nebenproduktes Natriumchlorid und des Eduktes Natriumsulfit entfernt werden. Das Produkt war zwar weiterhin verunreinigt, jedoch störte dies bei der weiteren Umsetzung nicht. Die Ausbeute wurde bestimmt, indem eine zuvor gewogene Probe so lange mit Ethanol extrahiert wurde, bis die Sulfonsäure im Rückstand durch ESI-MS nicht mehr nachgewiesen werden konnte und somit vollständig extrahiert war.

Die Umsetzung des Sulfonates **11** zum Chlormethansulfonsäurechlorid **12** wurde auf verschiedene Weisen getestet. Die Chlorierung unter Verwendung von Thionylchlorid und Dimethylformamid als Katalysator wurde zunächst getestet, ergab jedoch lediglich eine sehr geringe Ausbeute von etwa 5 % (Abb. 6.12).

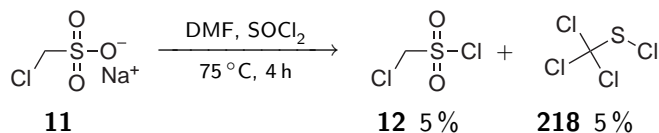


Abbildung 6.12: Darstellung von Chlormethansulfonsäurechlorid **12** mit Thionylchlorid und katalytischen Mengen *N,N*-Dimethylformamid. [3].

Das Ausgangsmaterial **11** lag nach 2 h größtenteils unverändert vor und ließ sich nach Entfernen der flüchtigen Komponenten reisolieren. Zusätzlich zu dem geringem Umsatz war die Chlorierung mit Thionylchlorid jedoch höchst unselektiv. Die GC-MS Spektren der nach Destillation erhaltenen Fraktionen waren bei Chlorierung mit Thionylchlorid derart vielfältig, dass ohne Substanzdatenbank der Chromatographiesoftware eine Auswertung nicht möglich war. Die Ausbeute teilte sich auf drei Fraktionen auf, wobei in Fraktion 1 mit 2.6 g (Abb. 6.13, Oben) und Fraktion 2 mit 3.2 g Ausbeute (Abb. 6.13, Unten) die Hauptmenge isoliert werden konnte.

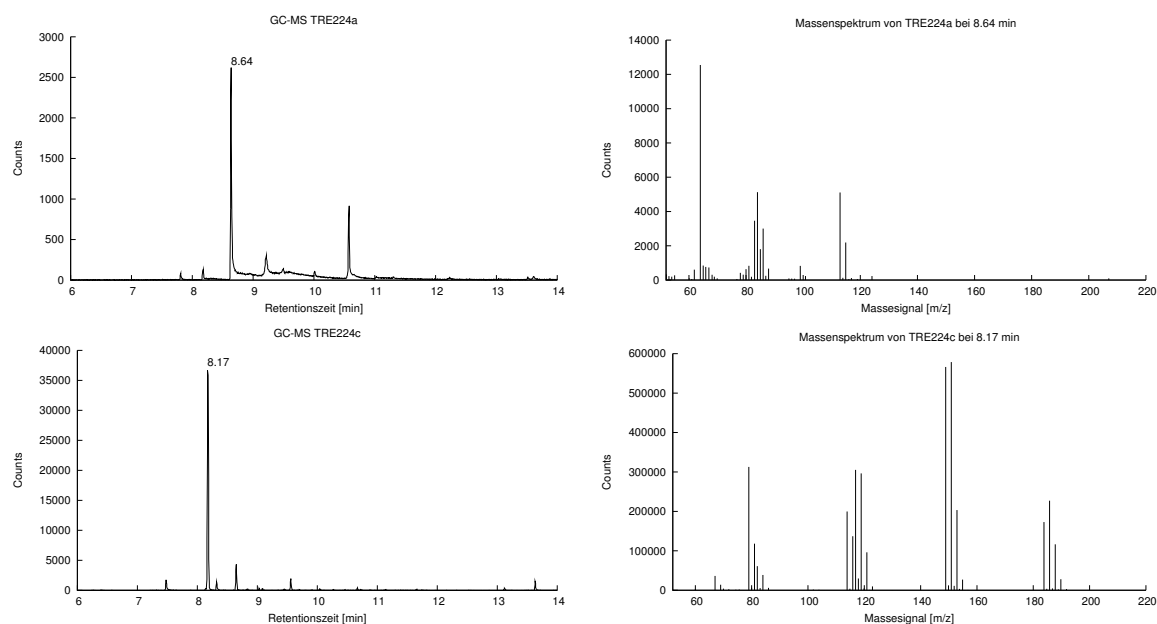


Abbildung 6.13: GC-MS Spektren der Chlorierung mit Thionylchlorid und Dimethylformamid. Oben Fraktion 1 (2.6 g), Unten Fraktion 2 (3.2 g)

Um die Vielfalt der Signale einzuschränken wurden lediglich die Hauptkomponenten der Fraktionen zugeordnet. Hierfür wurde das Massespektrum der ersten Fraktion mit einer Retentionszeit von 8.64 min mit allen Spektren in der Datenbank der GC-MS Software

abgeglichen und die Ergebnisse mit der höchsten Wahrscheinlichkeit betrachtet. Die mit Abstand höchste Übereinstimmung des Massespektrums für das Hauptprodukt aus der ersten Fraktion wurde für das gesuchte Chlormethansulfonsäurechlorid **12** mit 95.3 % gefunden.

Dies zeigte, dass, wenn auch sehr unselektiv, eine Darstellung von Sulfonsäurechloriden mit Thionylchlorid und Dimethylformamid möglich ist. Das Hauptprodukt in der zweiten Fraktion wurde ebenfalls mit der Datenbank der GC-MS Software abgeglichen und hierbei eine Übereinstimmung für Trichlormethansulfonylchlorid **218** gefunden. Dessen Bildung ist zunächst erstaunlich, aber unter Berücksichtigung des hochreaktiven Chlorierungsreagenzes, der elektronenarmen Methylgruppe einer Methansulfonsäure und in der Anwesenheit einer Base über das Sulfonsäurechlorid **12** durchaus erklärbar (Abb. 6.14). Aus einem Sulfonsäurechlorid **12** kann sich in Anwesenheit einer Base durch formale Eliminierung von HCl ein Sulfen **219** bilden. Dieses Sulfen wird auch von schwachen Nukleophilen, wie den in der Reaktionslösung vorhandenen Chlorid-Ionen, unter Ausbildung des Dichlormethansulfinats **220** angegriffen.

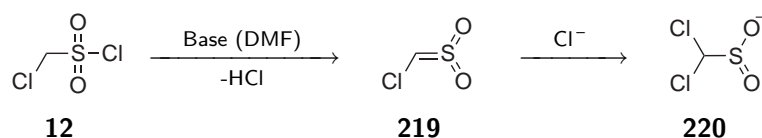


Abbildung 6.14: Zersetzung des Sulfonsäurechlorides **12** zum Sulfen **219** und anschließende Nukleophile Öffnung durch Chloride.

Das Sulfinat **220** wird anschließend erneut zum Sulfinsäurechlorid umgesetzt, welches nach Deprotonierung analog zu Abb. 6.14 das Dichlorsulfin **221** bildet (Abb. 6.15).

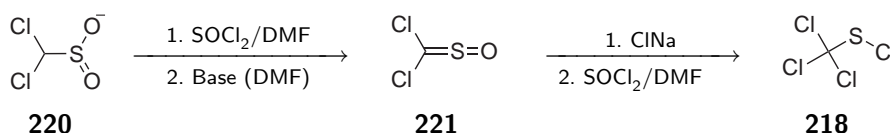


Abbildung 6.15: Folgereaktion des Dichlormethansulfinats **220** zum Dichlorsulfin **221** und nukleophile Öffnung und Chlorierung zum Trichlormethansulfonylchlorid **218**.

Nach nukleophiler Öffnung durch Chloride und Chlorierung des Zwischenproduktes wird so das identifizierte Hauptprodukt **218** des zweiten Destillates erhalten. Da sich das Produkt **12** in Anwesenheit von Basen in signifikanter Menge zersetzte, wurde die literaturbekannte Chlorierungsmethode nach *Farrar et al.* mit Phosphorpentachlorid getestet (Abb. 6.16, S. 105) [88].

Das Sulfonsäurechlorid **12** konnte nicht wie beschrieben mit 76 %, sondern lediglich in 54 % Ausbeute erhalten werden. Dies lag mitunter daran, dass die Feststoffreaktion nicht

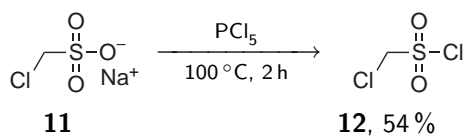


Abbildung 6.16: Darstellung von Chlormethansulfonsäurechlorid **12** nach *Farrar* [88].

ausreichend gemischt werden konnte. Durch Verwendung eines Magnetrührers konnte gar keine Durchmischung erreicht werden, unter Verwendung eines mechanischen KPG-Rührers war zumindest eine grobe Verteilung möglich, aber keine optimale Vermischung. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes durch Destillation konnte ein sauberes Produkt ohne Nebenprodukte erhalten werden. Die Reinheit des Chlormethansulfonsäurechlorids **12** wurde im Gaschromatogramm durch eine einzige vorhandene Komponente in der Produktfraktion bestätigt.

Das Massenspektrum des Produktes **12** der Chlorierung stimmte mit dem in der Datenbank überein. Die Abwesenheit von Basen verhinderte folglich bei der Chlorierung mit Phosphorpentachlorid eine Zersetzung des Sulfonsäurechlorides, wodurch eine Folgereaktion verhindert wurde. Während der Reaktion wurden jegliche flüchtigen Komponenten sofort abdestilliert, wodurch die oben erwähnten Mischungsprobleme der Festphasenreaktion entstanden. Um die Durchmischung zu verbessern, wurden zunächst Glasscherben zugegeben und die flüchtigen Komponenten nicht kontinuierlich destillativ entfernt. Da dies noch nicht zu einer Verbesserung der Mischbarkeit in der nun zähen Suspension führte, wurde zusätzlich Thionylchlorid als Lösemittel zugegeben. Hierdurch ließ sich die Reaktion auch mit einem starken Magnetprüher durchmischen und die Ausbeute auf 88 % steigern. Da sich das zugegebene Thionylchlorid jedoch auch aus Phosphorpen-tachlorid und dem zuvor mühsam abgetrennten Natriumsulfit *in situ* herstellen ließe, wurde auf die Extraktion mit Ethanol verzichtet und ein halbes Äquivalent Phosphor-pentachlorid zusätzlich eingesetzt. Dies führte zu identischen Ausbeuten, wie bei direkter Zugabe von Thionylchlorid, ersparte jedoch die aufwendige Abtrennung von Na_2SO_3 .

Mit der so optimierten Synthese zur Darstellung von Chlormethansulfonsäurechlorid **12** wurde versucht, ein stärkeres Nukleofug als Chlor an der Sulfonsäure zu verwenden. Die Synthese von Brommethansulfonat **133** wurde durch mehrtägiges Kochen von Dibrom-methan **131** und Natriumsulfit erreicht, wodurch das Natriumbrommethansulfonat **133** in 93 % Ausbeute als farbloses Pulver erhalten werden konnte. Durch Rekristallisation aus Ethanol konnten Spuren von Natriumbromid entfernt werden und die Reinheit durch Elementaranalyse bestätigt werden. Die Synthese aus der Herstellung von Chlormethan-sulfonsäure **11** ließ sich somit hervorragend auf Brommethansulfonat **133** übertragen (Abb. 6.17, S. 106).

Die Chlorierung mit Phosphorpentachlorid analog der optimierten Synthese des Chlor-

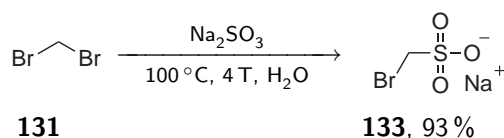


Abbildung 6.17: Darstellung von Natriumbrommethansulfonat **133**.

derivates überführte das Natriumsalz **133** in akzeptabler Ausbeute von 68 % in das Brommethansulfonsäurechlorid **134** (Abb. 6.18).

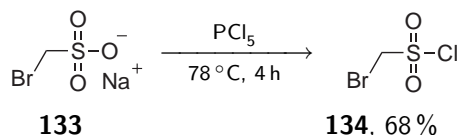


Abbildung 6.18: Darstellung von Brommethansulfonsäurechlorid **134** durch Chlorierung des Natriumsalzes **133** mit PCl_5 .

Durch Zugabe von katalytischen Mengen Kaliumiodid konnte unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen aus Dibrommethan **131** auch das Methandisulfonat **132** gewonnen werden (Abb. 6.19).

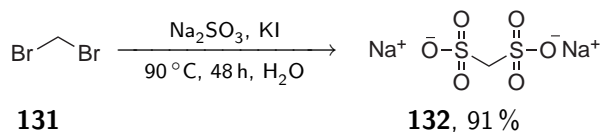


Abbildung 6.19: Darstellung von Dinatriummethandisulfonat **132**.

Eine direkte Chlorierung des Natriumsalzes **132** analog der vorherigen Versuche verlief hingegen nicht erfolgreich. Hierbei konnte ausschließlich das Chlormethansulfonsäurechlorid **12** isoliert werden (Abb. 6.20), was durch Retentionszeit und Masse der GC-MS sowie der chemischen Verschiebungen im ^1H -NMR und ^{13}C -NMR belegt wurde.

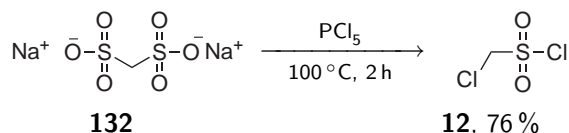


Abbildung 6.20: Chlorierung von Dinatriummethandisulfonat **132** mit PCl_5 .

Nach Literaturrecherche konnte einem Patent von 1906 [107] die Information entnommen werden, dass eine Chlorierung mit Phosphorpentachlorid problemlos möglich ist, wenn als Ausgangsmaterial die freie Sulfonsäure verwendet wird. Über einen sauren Ionenaustauscher wurde daher das Natriumsalz **132** in die freie Sulfonsäure **135** in guter Ausbeute überführt (Abb. 6.21, S. 107).

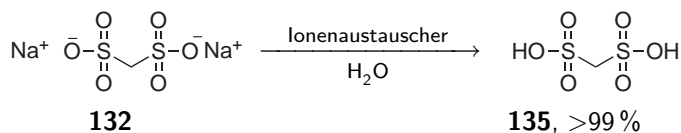


Abbildung 6.21: Protonierung von Dinatriummethandisulfonat **132** zur freien Methandisulfonsäure **135**.

Nach ausgiebiger Trocknung der Sulfonsäure **135** im Feinvakuum bis zur Gewichtskonstanz, wurde anschließend mit einem Überschuss Phosphorpentachlorid die Methandisulfonsäure **135** chloriert, und nach fraktionierter Destillation im Feinvakuum Methandisulfonsäurechlorid **136** in akzeptabler Ausbeute von 63 % als leicht gelbes Öl mit starker Rauchentwicklung an Luft erhalten (Abb. 6.22).

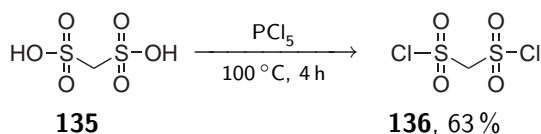


Abbildung 6.22: Chlorierung von Methandisulfonsäure **135** zum Methandisulfonsäurechlorid **136**.

Da die Chlorierung der freien Methandisulfonsäure **135** problemlos funktionierte, konnte die Ursache für die Zersetzung des Produktes aus Abbildung 6.20 nur durch Natriumionen bedingt sein. Bei der Chlorierung mit Phosphorpentachlorid entsteht neben POCl_3 zum einen das Sulfonsäurechlorid **12**, zum anderen aber noch eine Verbindung die das zweite Chlorid des Phosphorpentachlorid bindet. Bei Natriumsulfonat **132** welches sich zum Chlorsulfonsäurechlorid **12** zersetzte ist diese Verbindung Natriumchlorid, bei der freien Sulfonsäure **135** hingegen HCl . Da bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ Ölbadtemperatur die Reaktionsmischung kontinuierlich refluxierte, konnte das entstehende Salzsäuregas entweichen. Wurde das Chlorid-Ion durch Salzbildung zu Natriumchlorid in der Reaktionslösung demobilisiert, ist es möglich, dass diese Chloride eine katalytische Zersetzung unter Abspaltung von SO_2 an dem Disulfonsäurechlorid **136** verursachen (Abb. 6.23).

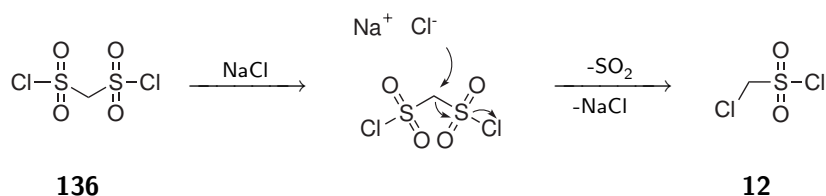


Abbildung 6.23: Postulierte Zersetzung des Disulfonsäurechlorides **136** beim Refluxieren in Anwesenheit von NaCl .

Um diese Darstellungsmethode für Sulfonsäuren auf andere Halogenalkanen ausweiten zu können, wurde die Synthese von höher substituierten Sulfonsäuren getestet. Die Darstel-

lung von Sulfonsäuren aus sekundären Halogenalkanen sollte laut Literatur grundsätzlich möglich sein, aber mit erheblich schlechteren Umsätzen verlaufen. Alle Experimente zur Umsetzung von sekundären Halogenalkanen mit Natriumsulfit verliefen jedoch durchweg ohne Umsatz (Abb. 6.24).

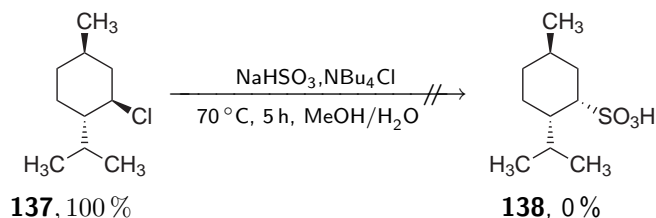


Abbildung 6.24: Bei der Sulfonierung von Menthylchlorid **137** in Gemischen aus Wasser und Methanol konnte mit Natriumsulfit kein Umsatz festgestellt werden.

Weder (–)-Menthylchlorid **137** noch (*S*)-Phenylethylchlorid **15** konnten in Gemischen aus Wasser und Methanol zur Reaktion gebracht werden. Es ließ sich stets durch Entfernen des Wassers unter vermindertem Druck und Extraktion des Rückstandes mit Dichlormethan das Halogenalkan reisolieren (Abb. 6.25).

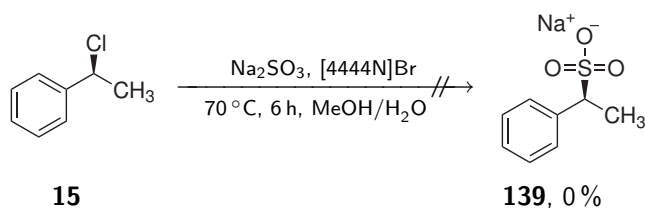


Abbildung 6.25: Bei der Umsetzung von (*S*)-Phenylethylchlorid mit Natriumsulfit war kein Reaktionsumsatz feststellbar.

Der nicht quantifizierbare Reaktionsumsatz selbst bei Erhöhung der Temperatur auf sehr forcierte Bedingungen (Autoklav, 200°C) wurde darauf zurückgeführt, dass beide Halogenalkane in Wasser unlöslich waren. In allen getesteten aprotisch polaren Lösemitteln (Tetrahydrofuran, Acetonitril, Aceton, Dimethylformamid und Dioxan) war das Halogenalkan beliebig, das Natriumsulfit jedoch unlöslich. So konnte mit der in Wasser problemlos verlaufenden Sulfonierung von *n*-Chlorbutan **88** in organischen Lösemitteln kein Umsatz verzeichnet werden. In einem Autoklaven mit überkritischen CO_2 konnte zwar nicht festgestellt werden, ob sich eine Komponenten löste, jedoch war dies nicht bedeutsam, da auch hierbei kein Reaktionsumsatz festgestellt werden konnte. Da der Phasentransferkatalysator anscheinend seine Funktion in organischen Lösemitteln nur unzureichend erfüllte und andere kommerzielle Sulfitsalze wie Ammonium- und Kaliumsulfid eine ähnlich geringe Löslichkeit in organischen Lösemitteln zeigten wurde eine ionische Flüssigkeit mit Sulfitanion **13** hergestellt (Abb. 6.26, S. 109).

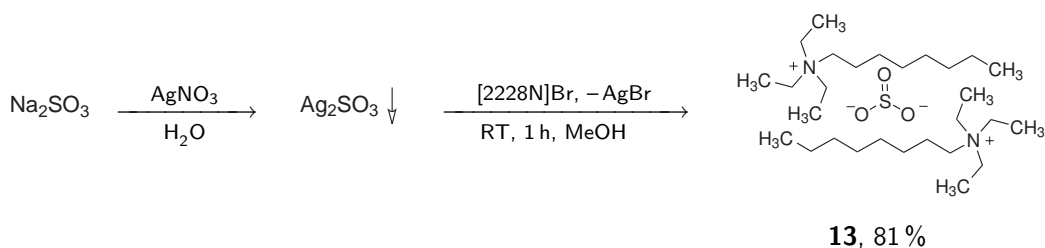


Abbildung 6.26: Darstellung der ionischen Flüssigkeit **13** mit Sulfitanion.

Durch Einsatz der ionischen Flüssigkeit **13** konnte erstmalig bei der Testreaktion von *n*-Chlorbutan **88** mit Aceton als Lösemittel die Masse der Butylsulfonsäure **222** durch negative ESI-MS nachgewiesen werden. Eine Isolation des Produktes aus dem Reaktionsrückstand war jedoch nicht möglich, da dieser nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck immer noch eine ionische Flüssigkeit darstellte.

Da das aus der Reaktionslösung entstehenden Butansulfonat **88** ein Phasentransferkation als Gegenion tragen musste, wodurch die strukturelle Ähnlichkeit zur IL für eine Extraktion zu groß wurde, wurde dies auch nicht weiter versucht. Stattdessen sollten nun Sulfonsäuren mit hydrophoberen Resten erzeugt werden, die eine Isolation vereinfachen würden. Da unter Verwendung der Sulfid IL eine Darstellung von Sulfonsäuren möglich schien, wurde die Umsetzung von Phenylethylchlorid mit der IL **13** getestet (Abb. 6.27).

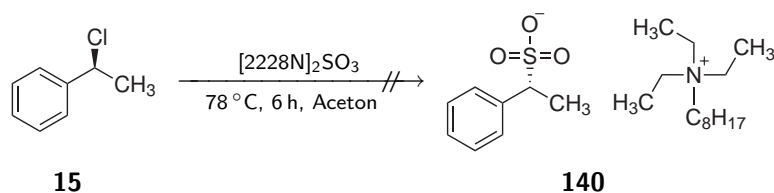


Abbildung 6.27: Umsetzung von (*S*)-Phenylethylchlorid **15** mit Sulfid IL **13**.

Im negativen ESI-MS des Rohproduktes fand sich wie zuvor bei Butylchlorid **88** die Masse des gesuchten Produktes (185 amu), der Phenylethylsulfonsäure **140**. Zusätzlich zu dieser Masse konnte jedoch ein weiterer Massenpeak mit 121 amu nachgewiesen werden. Durch saure Aufarbeitung des Reaktionsrückstandes wurde versucht die Produkte zu isolieren und so das Produkt der unerwarteten Masse zu identifizieren. Nach Aufarbeitung konnte allerdings in der organischen Phase nicht mehr die Masse der Sulfonsäure nachgewiesen werden. In der aufkonzentrierten wässrigen Phase war diese allenfalls in Spuren zu erkennen. Ein ^1H -NMR Spektrum der vom Lösemittel befreiten organischen Phase zeigte neben dem Ausgangsmaterial einen weiteren, fast identischen Satz von Signalen mit einem zusätzlichen Singulett bei einer Verschiebung von etwa 2 ppm. Durch einen Vergleich der chemischen Verschiebungen der ^{13}C -Spektren mit Literaturdaten [5, 108] von Phenylethylsulfonsäure **139** und Phenylethylchlorid **15** konnte ein Signalsatz mit Sicherheit dem Halogenid **15** zugeordnet werden. Für die verbleibenden Signale

konnte festgestellt werden, dass diese mit Sicherheit nicht zu Phenylethylsulfonat **140** gehören und somit eine andere Verbindung entstanden sein muss. Durch Aufnahme eines GC-MS Spektrum des Rohproduktes und Abgleich der Spektren mit der Datenbank konnte neben Phenylethylchlorid **15** auch Phenylethanol **223** identifiziert werden. Ein Referenzchromatogramm mit (*R*)-Phenylethanol lieferte eine identische Retentionszeit und ein vergleichbares Massenspektrum. Zudem stimmte die Masse des unbekannten Produktes mit 121 amu auf das Phenylethanolat-Anion und die NMR Signale zu jenen von einer Referenzprobe mit Phenylethanol. Der Masseunterschied der beiden identifizierten Produkte von 64 amu entspricht exakt der Masse von SO_2 , so dass sich für die Reaktion von Halogenalkanen mit dem Sulfit IL^- -Anion folgender Reaktionsablauf nachvollziehen lässt:

Neben der Möglichkeit eines nukleophilen Angriffes durch das Elektronenpaar am Schwefel ist im Sulfit-Anion auch ein nukleophiler Angriff der Elektronenpaare vom Sauerstoff möglich. Dieser führt zunächst zu einem Strukturisomer von Phenylethylsulfonat **139** dem Phenylethylsulfinester **14**, welche beide mit $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{S}$ bei negativer Ladung die Masse 185 amu aufweisen (Abb. 6.28).

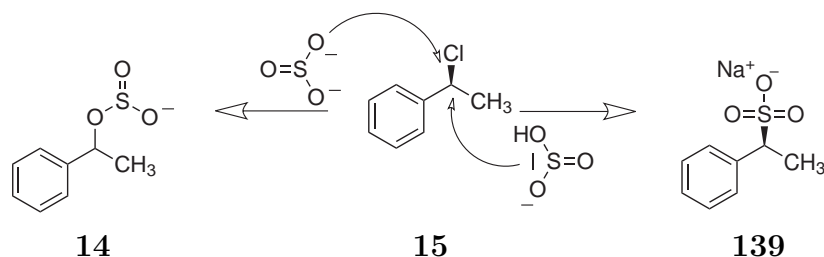


Abbildung 6.28: Umsetzung von Halogenalkanen mit den Sulfit-Nukleophilen.

Es stellte sich die Frage, warum der nukleophile Angriff des Sulfitanions in Wasser zur Sulfonsäure, jedoch in organischen Lösemitteln zu einer Mischung von Sulfonsäure und Sulfinester führt. Eine Antwort für den sehr großen Lösemiteleinfluss kann bei Betrachtung des pK_s -Wertes und somit der Struktur von Na_2SO_3 in Wasser erhalten werden (Abb. 6.29).

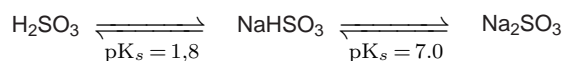


Abbildung 6.29: pK_s -Werte der schwefligen Säure.

Da das verwendete demineralisierte Wasser durch gelöstes CO_2 leicht sauer war, lag das Sulfitanion in Wasser nicht als SO_3^{2-} vor, sondern als HSO_3^- . Hierdurch befinden sich beide Sauerstoffatome in Mesomerie mit einem Proton, wodurch die Nukleophilie des Sauerstoffes deutlich herabgesetzt wird und das Elektronenpaar des Schwefels als

stärkstes Nukleophil verbleibt. In organischen Lösemitteln liegt dieses Protonierungsgleichgewicht nicht vor und es verbleibt der Sulfit-sauerstoff als hartes Nukleophil, der nun die Substitution mit dem Halogenalkan zum Sulfinester **14** eingeht. Die Sulfinester **14** sind lediglich bedingt stabil und dafür bekannt, dass sie bei Lösemiteleinfluss oder Erwärmung unter Abspaltung von SO_2 in die Alkoholate zerfallen können (Abb. 6.30).

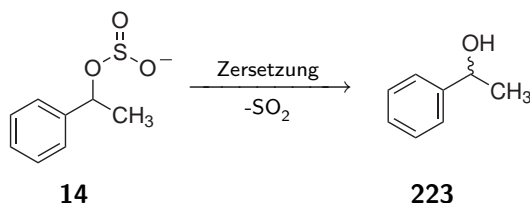


Abbildung 6.30: Zerfall von (*R*)-Phenylethylsulfinester **14** zum Phenylethanolat **223**.

Unmittelbar nach Reaktionsende und vor der Aufarbeitung ist ein Teil des Sulfinester noch nicht zersetzt, so dass im ESI-MS die Sulfinester als Salze in den Detektor eingetragen werden können. Da der Detektor eine Temperatur von 360°C aufweist, zersetzen sich die Sulfinester hier teilweise und es wird *in situ* das Phenylethanolat gebildet. Da zu diesem Zeitpunkt das Lösemittel bereits verdampft ist, bleibt eine Protonierung des Ethanolats aus und es können im Detektor zwei Massen nachgewiesen werden. Nach saurer Aufarbeitung des Rohproduktes ist das Alkoholat zum Phenylethanol **223** protoniert und somit nicht mehr unter negativer Polarisierung im Detektor nachweisbar. In der wässrigen Phase verbleibt das Natriumsulfonat, jedoch mit einer sehr geringen Intensität, da es sich nur um ein Nebenprodukt handelt.

Um die Nukleophilie des Sauerstoffes in organischem Lösemittel ebenfalls zu reduzieren, wurde versucht ein Sulfitanion zu erstellen, welches einen stabilen Sulfinsäureester darstellt. Hierbei wäre das Proton in wässriger Lösung durch einen organischen Rest substituiert und zumindest ein Sauerstoffatom am nukleophilen Angriff gehindert. Hierdurch könnte eine Verschiebung der Produktverteilung zugunsten der Darstellung der Sulfonsäure **139** resultieren.

Hierzu wurden nach der Vorschrift von Voss und Blanke *et al.* [89] Pyridin und Dimethylsulfit bei Raumtemperatur stehen gelassen und eine Kristallisation abgewartet (Abb. 5.24, S. 60).

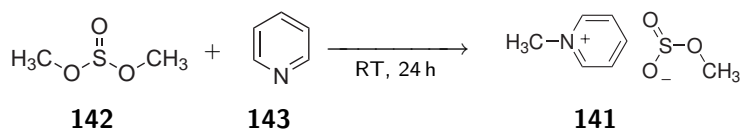


Abbildung 6.31: Darstellung von Methylpyridiniummethylsulfinester **141** nach Voss und Blanke *et al.* [89].

Die Kristalle des Sulfinesters **141** waren sehr instabil, zeigten bei -20°C kontinuier-

liche, bei Raumtemperatur rasche und bei Lösemittelkontakt sehr schnelle Zersetzung unter Abspaltung von SO_2 . Die Verwendung als Sulfitquelle bei der Umsetzung von Halogenalkanen war somit nicht möglich. Für die Darstellung von stabileren Sulfinensäureestern wurde die Umsetzung von Pyridin und Glycolsulfit untersucht. Hierbei sollte ein Zwitterion entstehen dessen Stabilität aufgrund intramolekularer Wechselwirkung der Ladungen deutlich erhöht wäre (Abb. 6.32).

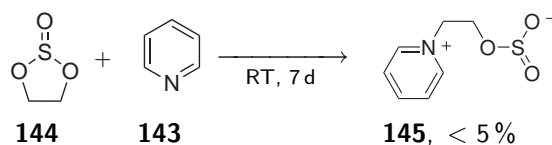


Abbildung 6.32: Darstellung des Sulfinensäurezwitterions **145**.

Nach einer Woche bei Raumtemperatur kristallisierte die Flüssigkeit teilweise und die erhaltenen Kristalle wurden über Röntgenstrukturanalyse (Abb. 5.26, S. 61) als Zwitterion **145** von Pyridin **143** und Glycolsulfit **144** identifiziert. Die sehr geringe Ausbeute von lediglich 5 % ist darauf zurückzuführen, dass lediglich kristallines Material verwendet werden konnte. Während ein Teil der Flüssigkeit kristallisierte schien im gleichen Rahmen die Zersetzung fortzuschreiten, da das Gefäß permanent unter Überdruck mit SO_2 lagerte. Da die Stabilität der zwitterionischen Sulfinester wie erwartet um einiges höher als die des bimolekularen Salzes **141** war, war es zumindest hierbei möglich, zusätzliche Analytik über Kernresonanzspektroskopie anzufertigen. Die Kristalle waren zwar unter Feuchtigkeitsschluss sehr gut lagerfähig, jedoch zeigte sich in der NMR Probe nach stehen über Nacht in DMSO-d_6 bereits Gasbildung als Folgeerscheinung der Zersetzung. Die zwitterionischen Kristalle waren in organischen Lösemitteln nur sehr schlecht löslich. In Wasser erfolgte nach kurzer Zeit Gasbildung was auf eine geringe Stabilität gegenüber Wasser schließen ließ. Dennoch wurde das Zwitterion für die Sulfonierung von Butylchlorid **88** in Wasser getestet, um an einer Reaktion, die mit Natriumsulfit in Wasser problemlos funktionierte, erkennen zu können, ob sich Sulfinester grundsätzlich als Sulfittersatz eignen können.

Der Versuch, zwitterionischen Sulfinensäureester **145** als Sulfitquelle zu verwenden, führte lediglich zu Spuren der Sulfonsäuren und nahezu unverbrauchtem Halogenalkan **88** (Abb. 6.33).

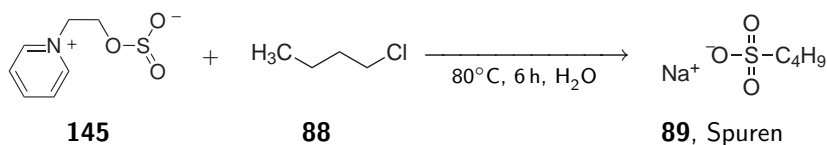


Abbildung 6.33: Umsetzung des Sulfinensäurezwitterions mit *n*-Butylchlorid **88**.

Das Halogenalkan **88** konnte nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck als Hauptkomponente reisoliert werden. Im ESI-MS konnten unter negativer Polarisierung lediglich Spuren der gesuchten Sulfonsäure **89** mit der Masse 137amu detektiert werden. Erstaunlicherweise konnte im ESI-MS auch die Masse des Zwitterions **145** nachgewiesen werden. Da das Zwitterion **145** in Wasser unter rascher Zersetzung und SO₂ Abspaltung in das 1-Pyridiniummethanolat **146** zerfallen sollte, war es unwahrscheinlich, dass es sich hierbei tatsächlich um das Ausgangsmaterial handelte und anzunehmen, dass dies erneut ein Strukturisomer darstellte. Die Umlagerung von Alkylsulfaten und Alkoholaten unter Einfluss von SO₂ und katalytischen Mengen Kaliumiodid wurde bereits in der Literatur und im Kenntnisstand erwähnt (Abb. 6.34) [54].

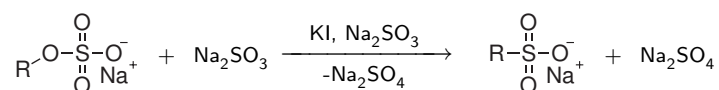


Abbildung 6.34: Darstellung von Sulfonsäuren aus Alkylsulfaten nach Bender [54].

Es erfolgt zunächst der Angriff des Halogenids unter Abspaltung des Sulfits und Ausbildung des Halogenalkans. Das Nukleofug SO₃²⁻ wird instantan vom Wasser zu HSO₃⁻ protoniert, wodurch der Schwefel in einem nukleophilen Angriff das Iodid erneut verdrängt. Die hieraus entstehende Sulfonsäure spaltet aufgrund der hohen Acidität das Proton ab und es bildet sich das Sulfonat (Abb. 6.35).

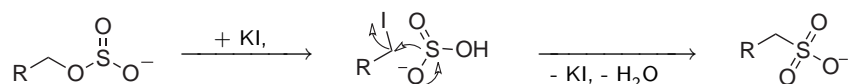


Abbildung 6.35: Vorschlag zum Mechanismus der Darstellung von Sulfonsäuren nach Bender [54].

Unter Einbeziehung dieser Umlagerung kann der Reaktionsablauf wie folgt nachvollzogen werden (Abb. 6.36).

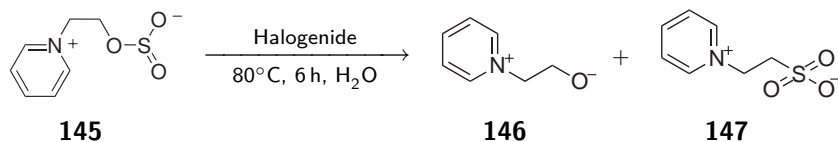


Abbildung 6.36: Umlagerung des Sulfinsäure-Zwitterion unter Einfluss von Halogeniden.

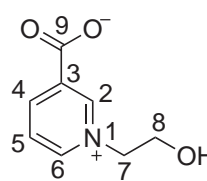
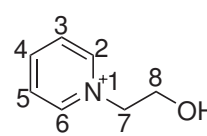
Der Pyridiniumsulfinester **145** erzeugt in einer nukleophilen Substitution mit Butylchlorid **88** zunächst katalytische Mengen an Butylsulfonat **89** oder dem entsprechendem

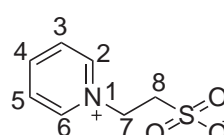
Sulfinester. Entscheidend hierbei ist die Freisetzung von Halogeniden. Diese reagieren analog der Iodide in Abb. 6.34, S. 113 in einer nukleophilen Substitution, mit dem zwitterionischen Sulfit. Hierbei bildet sich das Halogenalkan und das Sulfiton als Nukleofug. Dieses Nukleofug wird bei Kontakt mit Wasser protoniert und in der nun vom Schwefel ausgehenden nukleophilen Rückreaktion wird das Halogenid wieder verdrängt und die zwitterionischen Sulfonsäure **147** gebildet. Durch die Anlagerung von Protonen im ESI-MS wurde die Ladung der Sulfonsäure ausgeglichen und somit das Kation als positiver Massenpeak sichtbar.

Der Vergleich der NMR-Spektren des Reaktionsrückstandes mit den Verschiebungen der literaturbekannten Substanzen **224** und **147** ist in Tab. 6.2, S. 115 dargestellt. Dieser zeigt in den chemischen Verschiebung der Ethylprotonen und deren Kohlenstoffatomen eine sehr gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten.

Da die Substitution von Halogenalkanen mit Sulfiten ausschließlich in Wasser mit Alkalimetallsulfiten an terminalen Halogenalkanen zuverlässig funktionierte wurde diese Darstellungsmethode nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurde der Fokus nun auf die Synthese chiraler Sulfonsäuren ausgehend der Vorschrift von *Corey et al.* [5] ausgerichtet und die Darstellung von Sulfonsäuren aus Halogenalkanen nicht weiter bearbeitet.

Tabelle 6.2: Verschiebungen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum von Literaturdaten und den experimentell bestimmten Werten.

Literatur				Gefundene Verschiebung		
						
224 Lit.: [109]						
Position	δ_H (mult., J)	δ_C	HMBC (^1H)	δ_H (mult., J)	δ_C	HMBC (^1H)
2	9.29 (s)	148.1	4, 6, 7	9.00 (d, 5.7)	146.8	3, 4, 7
3		140.5	4, 5	8.09 (t, 7.2)	129.1	2, 6,
4	8.94 (d, 7.2)	146.2	2, 6	8.57 (t, 7.2)	148.3	3,5
5	8.13 (t, 7.2)	130.5	4, 6	8.09 (t, 7.2)	129.1	4, 6,
6	8.97 (d, 7.2)	144.4	4, 5, 7	9.00 (d, 5.7)	146.8	4, 2, 7
7	4.78 (t, 5.2)	62.4	2, 6, 8	4.75 (t, 5.2)	61.7	2, 6, 8
8	4.05 (t, 5.2)	64.2	7	3.99 (t, 5.2)	65.1	7
9		166.9	2, 4			

						
147 Lit.: [109]						
2	9.05 (d, 7.5)	146.1	3, 4, 7	9.01 (d, 7.5)	146.1	3, 4, 7
3	8.11 (t, 7.5)	129.5	2, 4	8.07 (t, 7.5)	129.5	2, 4
4	8.61 (t, 7.5)	148.3	2, 3	8.58 (t, 7.5)	148.4	3, 5
5	8.11 (t, 7.5)	129.5	3, 4, 7	8.07 (t, 7.5)	129.5	4, 6, 7
6	9.05 (d, 7.5)	146.1	2, 4	9.01 (d, 7.5)	146.2	2, 5, 7
7	5.05 (t, 6.2)	60.2	2, 8	5.05 (t, 6.2)	60.2	2, 6, 8
8	3.48 (t, 6.2)	53.1	7	3.48 (t, 6.2)	53.0	7

6.2.2 Synthese chiraler Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen

Für die Synthese chiraler Sulfonsäuren wurde auf eine Literaturvorschrift von *Corey et al.* [5] zurückgegriffen. Laut dieser ist die Darstellung von (*S*)-Phenylethylthioethylester **21** in einer Ausbeute von 72 % möglich, was in eigenen Experimenten jedoch nicht reproduziert werden konnte. Die Mitsunobu-Inversion wurde mehrfach in unterschiedlichen Ansatzgrößen wiederholt, wobei die Ausbeuten sich untereinander kaum unterschieden (Abb. 6.37).

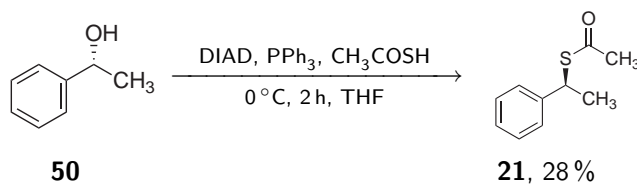


Abbildung 6.37: Darstellung des Thioethers **21** nach *Corey et al.* [5].

Die schlechte Ausbeute von 28 % ließ sich auf mehrere Umstände zurückführen. Neben der Produktbildung scheint es zu keiner nennenswerten Nebenreaktion zu gekommen zu sein, da alle Signale eines GC-Chromatogramms entweder Ausgangsmaterial, Produkt oder abreagiertem Reaktanden zuzuordnen gewesen sind. Die Hauptproblematik bei der Isolation des Produktes **21** lag vor allem in der aufwendigen Aufarbeitung, um dieses von den Reaktanden zu isolieren. Um die Vielfalt der Reaktanden bei der abschließenden chromatografischen Aufarbeitung möglichst gering zu halten wurde das Rohprodukt zuvor mehrfach mit unterschiedlichen Lösemitteln gewaschen. Durch mehrmalige Extraktion mit Wasser und polaren Lösemitteln wurde wahrscheinlich ein Großteil des Produktes auf unterschiedliche Extraktionsphasen verteilt.

Die Oxidation von **21** zur Sulfonsäure **90** mit Peressigsäure konnte ohne weiteres reproduziert werden und lieferte das Produkt **90** in hoher Ausbeute (Abb. 6.38).

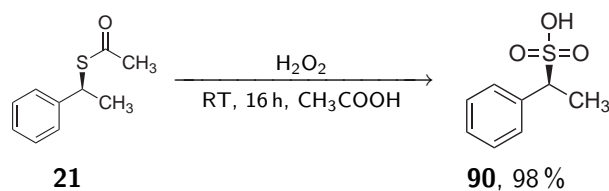


Abbildung 6.38: Oxidation des Thioethylesters **21** zur Sulfonsäure **90** nach *Corey et al.* [5].

Da nach Reaktionsende eine vollständige Entfernung der Essigsäure durch azeotrope Destillation nicht gelang, wurde nach Neutralisation mit Natronlauge das Natrium (*S*)-Phenylethylsulfonat **139** mit Verunreinigung durch Natriumacetat erhalten. Nach anschließender Chlorierung hätte das Essigsäurechlorid durch Destillation vom Phenyle-

thylsulfonsäurechlorid **22** getrennt werden können. Da die Chlorierung mit Thionylchlorid nach [90] zunächst zu keinem Umsatz führte, wurde an einem Modellsystem zunächst die Chlorierung aliphatischer Sulfonsäuren getestet (Abb. 6.39).

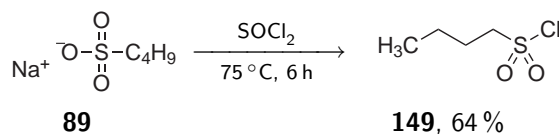


Abbildung 6.39: Chlorierung von aliphatischen Sulfonsäuren mit Thionylchlorid.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Chlorierung von Natriumbutansulfonat **89** mit Thionylchlorid in Dichlormethan analog der Chlorierung von Phenylethylsulfonat **139** zu keinem Reaktionsumsatz führte. Unter Verwendung von Dichlormethan als Lösemittel erfolgte die Umsetzung bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C. Eine Steigerung von Umsatz und Ausbeute ließ sich durch Ausführen der Reaktion in reinem Thionylchlorid erreichen, wodurch die Reaktionstemperatur auf 75 °C erhöht wurde. Die Ausbeute des *n*-Butylsulfonylchlorides **149** konnte durch diese Modifikation auf 64 % gesteigert werden konnte.

Die Chlorierung von (*S*)-Phenylethylthioethylester **21** führte in reinem Thionylchlorid nach chromatografischer Aufarbeitung zu moderaten Ausbeuten von 53 % (Abb. 5.33, S. 63).

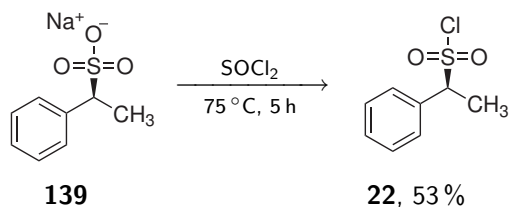


Abbildung 6.40: Darstellung *S*-Phenylethylsulfonylchlorid **22**.

Für eine wirtschaftliche Darstellung des *S*-Phenylethylsulfonsäurechlorids **22** war jedoch auch diese Ausbeute zu gering. Um eine höhere Ausbeute bei der Chlorierung des Phenylethylsulfonates zu erhalten, wurden weitere Methoden für die Chlorierung aliphatischer Sulfonate getestet. Hierfür standen zwei Methoden zur Auswahl: Zum einen die Chlorierung durch Phosphorpentachlorid und zum anderen die Oxidation nach *Johnson et al.* [55] mit Chlorgas in Wasser. Da die Isolation des Sulfonsäurechlorides **90** aufgrund des hohen Schmelzpunktes von 79 °C [110] nicht durch Destillation erfolgen konnte, wurde die Chlorierung nach *Farrar et al.* [88] mit Phosphorpentachlorid nicht angewendet. Die Chlorierung nach *Johnson et al.* [55] wurde am Beispiel der Chlorierung von Ethylthiocyanat **91** publiziert. Dieses Beispiel konnte problemlos in vergleichbarer Ausbeute reproduziert werden. Darüber hinaus wurde Ethylthiocyanat **91** auch mit der

Oxychlorierung nach *Nishiguchi et al.* [75] umgesetzt um beide Chlorierungen, die über die gleiche aktive Spezies verlaufen, vergleichen zu können (Abb. 6.41).

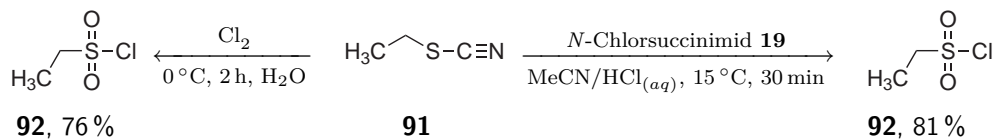


Abbildung 6.41: Oxychlorierung von Ethylthiocyanat **91** zum Sulfonsäurechlorid **92**.

Beide Reaktionen ergaben das Sulfonsäurechlorid **92** in vergleichbar guter Ausbeute und hoher Reinheit. Die leicht geringere Ausbeute bei der Chlorierung mit Cl_2 resultierte daraus, dass beim Einleiten von Chlorgas in den offenen Kolben das flüchtige Thiocyanat **91** ausgetrieben wurde. Die höhere Ausbeute wäre eigentlich bei der Oxidation mit Cl_2 in H_2O zu erwarten gewesen, da hier die Zugabe des Oxidationsmittel überstöchiometrisch erfolgte. Aufgrund des sehr unangenehmen Geruchs des (*S*)-Phenylethylthioethylesters **21** wurde die Reaktion bevorzugt in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt und daher die Oxidation durch *N*-Chlorsuccinimid **19** vollzogen.

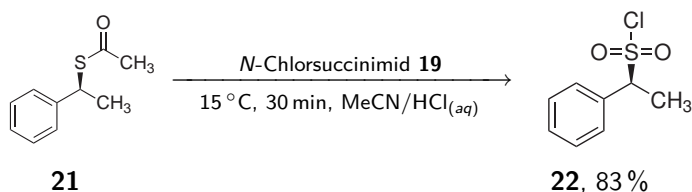


Abbildung 6.42: Oxychlorierung von *S*-Phenylethylthioethylester **21** zum Sulfonsäurechlorid **22**.

Insgesamt wurde die Darstellung von Sulfonsäurechloriden über die Vorschrift von *Corey et al.* [5] als nicht sehr Vorteilhaft beurteilt. Zwar konnte die Synthese durch eigene Modifikationen um einen Schritt verkürzt werden, jedoch war der hohe präparative Arbeitsaufwand, welcher im größeren Maßstab durch die chromatografische Aufarbeitung der Produkte entstand, ein entscheidender Nachteil dieser Synthese. Weiterhin war die geringe Ausbeute von etwa 30% im ersten Schritt der Reaktion, bei welchen ein Großteil des chiralen Alkohols verloren ging, mit Sicherheit durch eine effektivere Synthese ersetzbar. Letztendlich führten die hohen Kosten für DIAD und der stark unangenehme Geruch der entstandenen Thioethylester dazu, eine einfache, kostengünstige Synthese für aliphatische Sulfonsäurechloride zu suchen

Im Literaturbeispiel von *Johnson et al.* [55] wurde die Oxychlorierung am Beispiel von Ethylthiocyanat **91** gezeigt (Abb. 6.41). Aus eigenen Vorarbeiten existierte bereits eine einfache Vorschrift um in hoher Ausbeute aus Alkoholen die korrespondierenden Thiocyanate zu erzeugen [2]. Nach dieser Vorschrift ließen sich die Alkohole in hoher Ausbeute

tosylieren und anschließend mit Natriumthiocyanat substituieren. Da es in eigenen Vorarbeiten nicht gelang das (–)-Neomenthylthiocyanat **152** mit unterschiedlichsten Oxidationsmitteln in sein Sulfonsäurehalogenid umzusetzen, wurde zunächst die eigene Synthese reproduziert um anschließend die Oxidation von (–)-Neomenthylthiocyanat **152** durch hypochlorige Säure untersuchen zu können (Abb. 6.43).

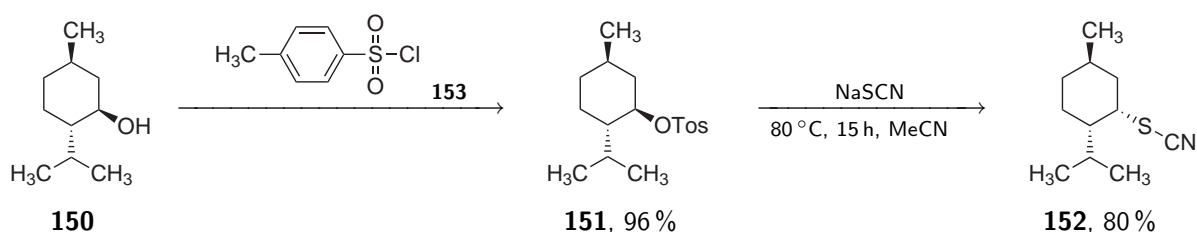


Abbildung 6.43: Darstellung von (–)-Neomenthylthiocyanat **152** aus (–)-Menthol **150**.

Eine Oxidation des Thiocyanats **152** zum Sulfonsäurechlorid wurde zum einen durch die Standardmethode nach *Nishiguchi et al.* unter „kontrollierten“ Bedingungen in zwei molarer HCl/Acetonitril (1:4) getestet. In einem weiteren Versuch wurde die Acidität der Lösung so weit heraufgesetzt, dass die Reaktion unter „unkontrollierbaren“ Bedingungen [75] ablaufen musste. Bei beiden Versuchen war es nicht möglich innerhalb 24 h einen Reaktionsumsatz festzustellen, wobei das Ausgangsmaterial **152** auch weitgehend reisoliert werden konnte. Da in Vorarbeiten die Oxidation von (–)-Neomenthylthiocyanat **152** mit sehr starken Oxidationsmitteln wie 90%igem H₂O₂, KMnO₄, konz. HNO₃ und NaIO₄ ebenfalls nicht möglich war [111] wurde diese Oxidation nicht weiter verfolgt.

Durch eine Spende der BASF AG [112] war es möglich, die Herstellung von chiralen Sulfonsäurechloriden über Thiocyanate an weiteren chiralen Alkoholen zu testen. Hierfür wurde die Umsetzung von drei chiralen Alkoholen mit unterschiedlichen Stereozentren getestet (Abb. 6.44).

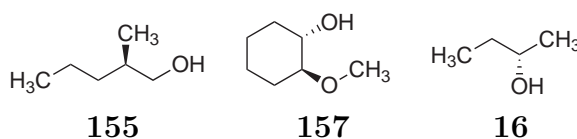


Abbildung 6.44: Substrate für die Herstellung von chiralen Sulfonsäurechloriden aus chiralen Alkoholen.

Der Alkohol (*R*)-2-Methylpentan-1-ol **155** wurde verwendet, da hier die Hydroxylfunktion nicht an das Stereozentrum gebunden war und somit kein Enantiomerenüberschuss verloren werden sollte. (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexanol **157** wurde verwendet, da im Falle einer Stereo-inversion ein Diastereomerenpaar entstehen würde, welches auch über achirale Analysemethoden detektiert werden konnte. Der dritte Alkohol (*S*)-2-Butanol **16**

diente als Modellsubstrat für chirale sekundäre Alkohole. Eine Analyse des Enantiomerenüberschusses konnte bei allen Stufen dieses Alkohols nur erfolgen, sofern für alle Stufen zuvor mit dem separat herzustellenden 2-Butanol **165** eine Auftrennung der Enantiomere erfolgreich gewesen war.

Alle chiralen Alkohole aus Abb. 6.44, S. 119 konnten in Ausbeuten von über 90 % in die jeweiligen Tosylate überführt werden. Die Tosylate waren nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck bereits von einer so hohen Reinheit, dass weder im ^1H -NMR Spektrum noch im GCMS-Chromatogramm Nebenprodukte nachgewiesen werden konnten. Die Substitution der Tosylate mit Natriumthiocyanat führte zu einer erheblich geringeren Ausbeute als bei der Umsetzung von (–)-Menthol **150** zu (–)-Neomenthylthiocyanat **152**, an welchem die Synthese zuvor entwickelt wurde. In allen Fällen war der Umsatz des Tosylates quantitativ, jedoch die Ausbeute kaum höher als 50 %. Welche Nebenreaktion aufgetreten ist, lässt sich schwer nachvollziehen. Es wurden ausschließlich absolute Lösemittel verwendet, so dass eine Hydrolyse zu den Alkoholen ausgeschlossen werden kann. Eine zuvor bei (–)-Menthol **150** nicht aufgetretene Nebenreaktion wurde bei (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** nachgewiesen. Hier findet ausgehend vom Thiocyanat-Anion neben einem nukleophilen Angriff durch den Schwefel auch ein nukleophiler Angriff des Stickstoffes statt. Das entstehende Isothiocyanat **163** wird wahrscheinlich bei allen Reaktionen eine Beteiligung an der geringen Ausbeute gehabt haben (Abb. 6.45).

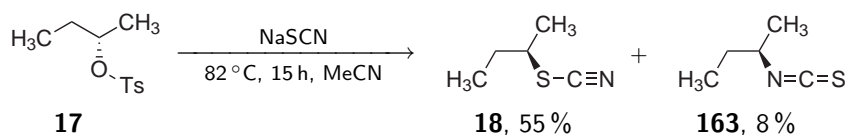


Abbildung 6.45: Umsetzung von (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** zu (*S*)-sec-Butyl-4-methylbenzolsulfonat **17**.

Durch wässrige Aufarbeitung würde das Isothiocyanat **163** unter Abspaltung von Carbonylsulfid $\text{O}=\text{C}=\text{S}$ in ein Amin zerfallen. Dies erfolgte in eigenen Versuchen jedoch nicht quantitativ. Zudem könnte das entstehende freie Amin bei der Aufarbeitung durch Destillation wiederum als gutes Nukleophil eine Nebenreaktion mit dem Produkt **18** eingehen. Da (*R*)-2-Butylisothiocyanat **163** und (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** einen sehr ähnlichen Siedepunkt haben, war es nicht möglich diese Destillativ zu trennen. Um das Thiocyanat **18** destillativ reinigen zu können, wurde dem Rohprodukt nach Bestimmung des Produktverhältnisses ein halbes Äquivalent Isophorondiamin **225** zugesetzt, um das Isothiocyanat in einen Bisthioharnstoff **226** zu überführen (Abb. 6.46, S. 121). Anschließend ließ sich das verbleibende Thiocyanat **18** destillativ von dem Bisthioharnstoff **226** in hoher Reinheit isolieren.

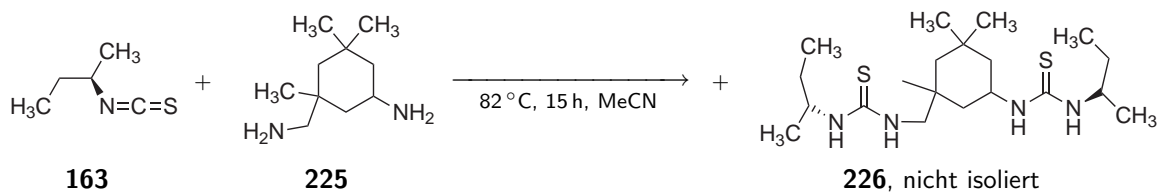


Abbildung 6.46: Überführung des (*R*)-2-Butyliothiocyanats **163** in einen Bisthioharnstoff **226**.

Da bei der Substitution durch Thiocyanat das Stereozentrum des Ausgangsmaterials **17** invertiert wurde, war der S_N2 Anteil der Reaktion von besonderem Interesse. Um diesen festzustellen, reichte für (1*R*,2*S*)-2-Methoxycyclohexylthiocyanat **227** eine achirale Gaschromatographie. Sofern ein Teil des Reaktionsproduktes über einen S_N1 Mechanismus entstanden war, wäre hierbei das trans-Diastereomer **162** entstanden. Dieses hätte zum Einen über die unterschiedliche *cis-trans*-Kopplung der Protonen am Stereozentrum mit ^1H -NMR Spektroskopie festgestellt werden können, zum Anderen aber auch über ein Gas-Chromatogramm, da die Diastereomere unterschiedliche Siedpunkte haben sollten. Eine Unterscheidung der Isocyanat-Diastereomere über GCMS war zunächst nicht eindeutig. Es konnte zwar ein Nebenprodukt mit identischer Masse identifiziert werden, jedoch war das Massespektrum nicht eindeutig genug um es dem Isothiocyanat **163** oder dem trans-Diastereomer **162** zuzuordnen. Eine Entfernung des Nebenproduktes mit Isophorondiamin war nicht erfolgreich, weswegen nicht mehr von einem Isothiocyanat **163** ausgegangen werden konnte. Im ^1H -NMR Spektrum wurde für die Hauptkomponente der Produktmischung eine Kopplung zwischen den Protonen am Stereozentrum von 8.4 Hz gefunden. Diese lag in den zu erwartenden Bereich von 0–12 Hz für vincinale *cis*- ^3J -Kopplungen. Eine vincinale *trans*- ^3J -Kopplung wäre deutlich größer und liegt im allgemeinen zwischen 12–18 Hz. Da die Substanzen nicht als Reinstoffe vorlagen, konnte so keine eindeutige Aussage bezüglich des entstandenen Nebenproduktes gemacht werden. Aufschluss brachte hier ein ^{13}C -NMR Spektrum in welchem die Verschiebung der SCN-Kohlenstoffe betrachtet wurde. Während das Cyclohexylisothiocyanat $\text{R}-\text{S}=\text{C}=\text{N}$ eine chemische Verschiebung von 127 ppm aufweist [113] hatten alle Thiocyanate-Kohlenstoffe in dieser Arbeit eine deutliche Hochfeldverschiebung und wurden um 115 ppm gefunden. Das ^{13}C -NMR Spektrum der Reaktionsmischung ist in Abb. 6.47, S. 122 dargestellt, und zeigt ausschließlich zwei Signale im Bereich von 100–130 ppm, die mit einer Verschiebung von weniger als 115 ppm eindeutig eine chemische Verschiebung von Thiocyananten haben.

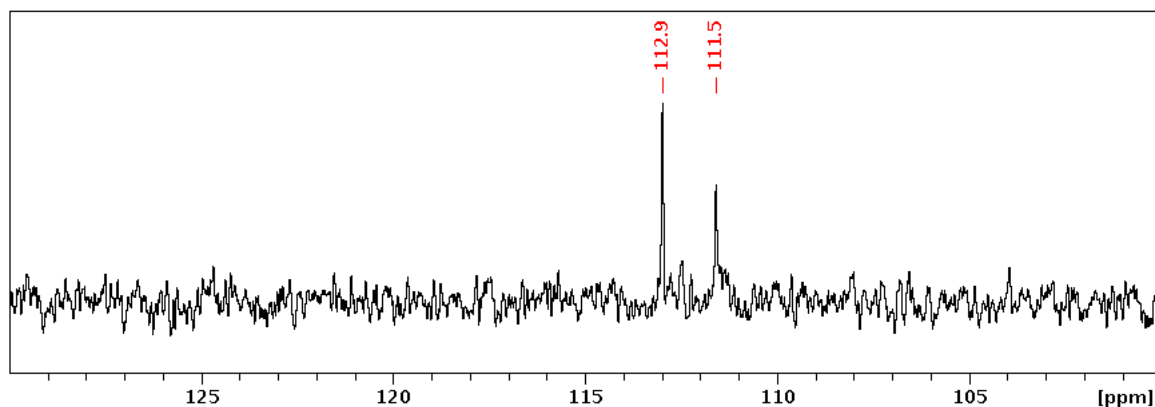


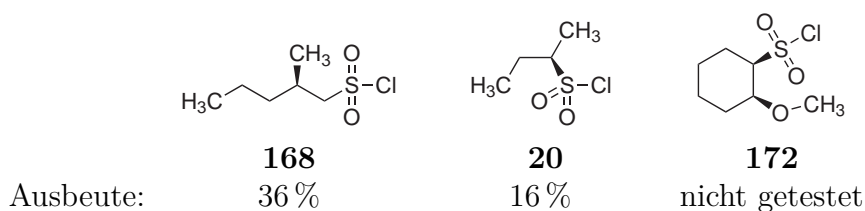
Abbildung 6.47: Ausschnitt des ^{13}C -NMR Spektrum der Reaktionsproduktmischung aus Abbildung 6.45.

Der Reaktionsmechanismus bei der Substitution von Tosylaten mit Thiocyanaten ist daher nicht ausschließlich über eine $\text{S}_{\text{N}}2$ Reaktion abgelaufen. Somit konnte gezeigt werden, dass eine Überführung von cyclischen sekundären Tosylaten nicht unter Erhalt des Stereozentrums abläuft, was die Darstellung von enantiomerenreinen aliphatischen Sulfonsäurederivaten über diese Methode der Thiocyanat-Synthese deutlich einschränkt. Aus dem Produktverhältnis des GC-Chromatogramms wurde das Verhältnis der beiden Diastereomere bestimmt, woraus sich der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Anteil am Mechanismus auf maximal 60 % bestimmen lässt. Durch das verbleibende Stereozentrum in direkter Nachbarschaft zum Carbenium-Ion, das bei einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus auftritt, kann dieser Anteil aber auch erheblich geringer gewesen sein, da ein sterischer Einfluss der Nachbargruppe nicht ausgeschlossen werden kann.

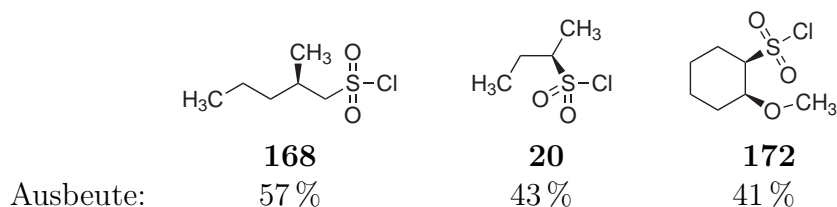
Das 2-Butylthiocyanats *rac*-**166** ließ sich mit vergleichbaren Ausbeuten wie die enantiomerenreine Verbindung **228** herstellen. Über chirale Gaschromatographie wurden die Enantiomere des 2-Butylthiocyanats *rac*-**166** aufgetrennt und mit der so entwickelten Methode anschließend der verbleibende Enantiomerenüberschuss des Thiocyanats **18** bestimmt.

Es konnte hierbei nur ein sehr geringer Anteil des (*S*)-Enantiomers nachgewiesen werden, was rechnerisch einen unveränderten Enantiomerenüberschuss von 99 % *ee* ergab. Die Reaktion verlief daher selektiv über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ Mechanismus unter Inversion des Stereozentrums.

Die Oxidation der Thiocyanate mit Chlorgas führte zu keinem zufriedenstellendem Ergebnis. Hierbei trat erneut die Problematik auf, dass durch die Chlorgaseinleitung die sehr flüchtigen Thiocyanate aus der Reaktionslösung ausgetrieben wurden. Die Ausbeuten waren dementsprechend gering und die Versuchsreihe wurde vorzeitig beendet (Abb. 6.48, S. 123).

**Abbildung 6.48:** Ausbeuten der Chlorierung mit Chlorgas in Wasser.

Die Ausbeuten konnten signifikant erhöht werden, indem die Oxychlorierung in einem geschlossenen Gefäß über *N*-Chlorsuccinimid **19** erfolgte. Hierbei kam es nicht zu einer Austreibung des Produktes, aber auch nicht zu einem quantitativen Reaktionsumsatz. Wahrscheinlich ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Oxychlorierung der Thiocyanate so gering, dass die Hypochlorigen Säure zu Chlorgas zersetzt werden konnte und dieses aus der Reaktionslösung entwich.

**Abbildung 6.49:** Ausbeuten der Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid **19** in salzsaurem Acetonitril.

Abschließend betrachtet konnte auf einem neuem Weg die Darstellung von enantiomerenreinen Sulfonsäurechloriden gezeigt werden. Das hier gezeigte Verfahren ist der Darstellung von Sulfonsäuren über eine Mitsunobu-Inversion nach *Corey et al.* zumindest für acyclische Sulfonsäuren ebenbürtig, zeigt aber selber große Schwächen. Die verwendeten Tosylate waren ausschließlich sekundär und somit der S_N2 Mechanismus stark bevorzugt. Bei Substraten in denen sich ein stabiles Carbeniumion ausbilden kann, wird die Selektivität bezüglich des Mechanismus drastisch abnehmen. Bei der Darstellung (1*R*,2*S*)-2-Methoxycyclohexylthiocyanat **227** wurde dies bereits festgestellt und ein erheblicher S_N1 -Anteil im Reaktionsverlauf ermittelt. Bei diesen Substraten wäre eine Synthese von chiralen Alkoholen über die Vorschrift von *Corey et al.* eindeutig zu bevorzugen. Werden die nach der Mitsunobu-Inversion erhältlichen Thioethylester nicht mit H_2O_2 zur Sulfonsäure, sondern direkt wie in dieser Arbeit gezeigt mit NCS **19** in das Sulfonsäurechlorid überführt, wäre diese modifizierte Synthese für den Labormaßstab eindeutig zu bevorzugen. Bei größeren Ansätzen, die eine Produktsynthese im Grammmaßstab erzeugen sollen, zeigt die Oxidation der Thiocyanate weitreichende Vorteile, sofern sich das Tosylat unter Erhalt des Stereozentrum substituieren lässt. Alle Zwischenprodukte der Synthese ließen sich durch Destillation von den Nebenkomponenten isolieren, wobei

keine chromatografische Aufarbeitung notwendig war. Gerade diese Aufarbeitung führte jedoch bei der Mitsunobu-Inversion zu einem nicht vertretbaren Arbeitsaufwand, in Folge der Vielzahl von Nebenprodukten.

6.3 Synthese von Sulfonimiden

6.3.1 Synthese aliphatischer Sulfonimide

Die direkte selektive Reaktion eines Sulfonsäurechlorides ohne α -Protonen und einem Sulfonsäureamid zu einem Sulfonimid war zu Beginn dieser Arbeit eine große Herausforderung. Mit der von der Firma *Bayer* patentierten Methode [114] zur Darstellung von Tensiden auf Basis von Perfluoralkylsulfonimiden war es möglich ein Sulfonimid ohne ein zuvor intermediär gebildetes Sulfen herzustellen.

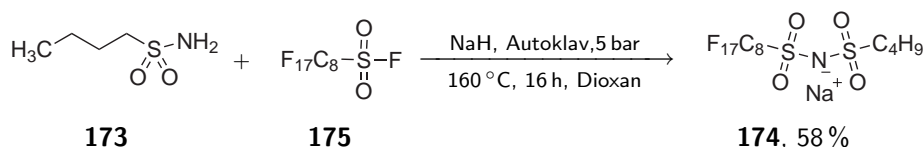


Abbildung 6.50: Darstellung von Natrium-*N*-(butansulfonyl)perfluoroktylsulfonamid.

Nach Umkristallisation aus Pentan/Ethylacetat (4:1) wurde ein farbloses Pulver erhalten, welches jedoch aus einer Salzmischung bestand. Eine Extraktion des in Wasser gelösten Produktes mit organischen Lösemitteln war nicht möglich. Ferner stellte es sich als sehr schwierig heraus, das Wasser unter vermindertem Druck zu entfernen, da das Sulfonimid **174**, wie im Patent erwähnt, ein überaus potentes Tensid war. Unmittelbar mit Erreichen des Siedepunktes der Wasserphase am Rotationsverdampfer kam es zu einer ausgeprägten Schaumbildung, wodurch das Produkt nicht vom Wasser isoliert werden konnte. Eine Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgte in der Patentvorschrift nicht, da hier das Sulfonimid **174** als Mischung der Reaktionsprodukte weiterverwendet wurde.

Die Erkenntnis, dass ein Sulfonimidaufbau über das Natriumsalz des Sulfonamids möglich ist, führte dazu, für die Darstellung von Chlormethansulfonimid **176** als Base Natriumhydrid zu verwenden, um das Natriumsalz des Sulfonamides **177** *in situ* zu erzeugen (Abb. 6.51, S. 125).

Dadurch, dass die Reaktion bereits bei Raumtemperatur nach Zugabe des Sulfonsäurechlorides **12** ablief, ließ sich ableiten, dass der Reaktionsmechanismus wieder über ein Sulfen **219** abgelaufen ist. Das Natriumsulfonamid **229** deprotoniert daher zunächst das Sulfonsäurechlorid **12** zum Sulfen **219**, welches in der Folgereaktion an das Sulfonamid addiert und nachfolgend ein weiteres Sulfonamid protoniert (Abb. 6.52, S. 125).

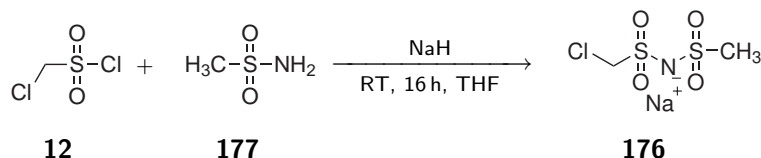


Abbildung 6.51: Umsetzung von Chlormethansulfonylchlorid **12** zum Sulfonimid **176**.

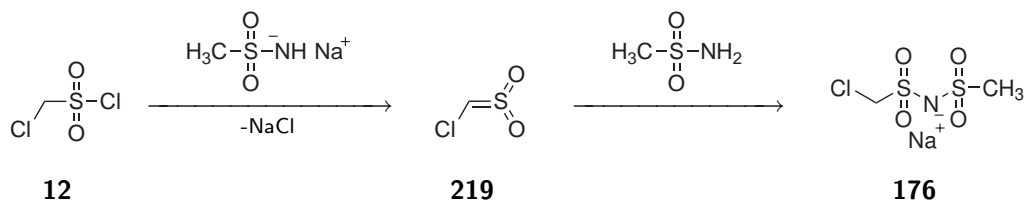


Abbildung 6.52: Mechanismusvorschlag mit einem Sulfenintermediat **219** für die Darstellung des Chlorsulfonimids **176**.

Aufgrund des hochreaktiven Intermediates **219** führte die Reaktion zu einer Produktmischung und nicht selektiv zum Sulfonimid **176** – auch wenn dieses nach Reaktionsende das Hauptprodukt war.

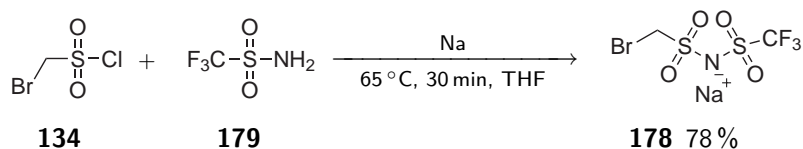
Da die Reaktion nicht über eine nukleophile Substitution verlief, wurden verschiedene Basen getestet. Zum Einen sollte eine selektivere Darstellung des Produktes zu erreicht werden, zum Anderen aber auch ein in Wasser schwer oder in organischen Lösemitteln besser lösliches Salz des Produktes. Hierdurch sollte eine Trennung durch Extraktion ermöglicht werden. Eine Übersicht der getesteten Basen und Lösemittel findet sich in Tab. 5.3, S. 71. In aprotischen Lösemitteln wie Acetonitril führte die Anwesenheit von starken Basen vermehrt zur Bildung von Nebenprodukten. Eine sehr selektive Darstellungsmethode wurde mit der Verwendung von Natriummethanolat in Methanol gefunden. Hierbei konnte durch HPLC-MS ausschließlich das Chlorsulfonimid **176** nachgewiesen werden. Da auch mit Lithiumhydrid in Tetrahydrofuran eine selektive Darstellung möglich war, deutet vieles darauf hin, dass weniger die Basenstärke als viel mehr das Lösemittel einen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion nimmt.

Da eine Abtrennung des Methansulfonamides **177** nicht möglich war (Abb. 6.51), wurde versucht dieses vollständig umzusetzen. Nach Reaktionsende der Synthese wurde ein Äquivalent Lithiumhydrid zu der Reaktionslösung gegeben und gewartet bis sich dieses vollständig aufgelöst hatte. Das entstandene Lithiumsulfonamid wurde anschließend mit einem halben Äquivalent Sulfonsäurechlorid umgesetzt und so die Gesamtmenge an verbleibendem Sulfonamid halbiert. Dieser Vorgang wurde mehrfach wiederholt bis die Menge an Sulfonamid rechnerisch unter 5 % gelegen haben sollte (Tab. 6.3, S. 126).

Tabelle 6.3: Portionsweise Zugabe von Reaktanden, um eine vollständige Umsetzung des Sulfonamids **229** zu erhalten.

Zyklus	Sulfonamid [mmol]	Base [mmol]	Sulfonsäurechlorid [mmol]
1	20	20	10
2	10	10	5
3	5	5	2.5
4	2.5	2.5	1.25
5	1.25	1.25	0.625
6	0.625	0.625	0.3125

Nach Reaktionsende wurde dennoch kein reines Produkt erhalten, da es wahrscheinlich erneut zu Nebenreaktionen mit dem Sulfonsäurechlorid **12** bei Zugabe des Lithiumhydrids gekommen ist. Eine Isolation des Produktes war abschließend nicht möglich. Da das Produkt nach einer optimierten Darstellungsmethode ohne Verunreinigung durch andere Anionen hergestellt werden konnte, wurde mit der Produktmischung weitergearbeitet. Die optimierte Synthese für die Darstellung des fluorierten Bromsulfonimids **178** wurde durch Auflösen von Natrium mit Trifluormethansulfonamid **179** in Tetrahydrofuran erhalten (Abb. 6.53).

**Abbildung 6.53:** Umsetzung von Brommethansulfonylchlorid **134** mit Trifluormethansulfonamid **179**.

Da das Trifluormethansulfonamid **179** unter vermindertem Druck bereits bei Raumtemperatur sublimierte, wurde das Bromsulfonimid **178** durch Sublimation vom Ausgangsmaterial **179** befreit. Dies gelang jedoch nicht vollständig, weil im ^{19}F -NMR Spektrum zwei Fluorsignale einer CF_3 -Gruppe vorhanden waren.

Um eine Probe des Produktes **178** eindeutig charakterisieren zu können wurde über Umkehrphasen-HPLC mit Massendetektor eine Methode entwickelt, die zumindest eine geringe Auftrennung des Produktgemisches ermöglichte. Die Übertragung der HPLC Methode von der analytischen auf die präparative Säule führte zu einem völlig unterschiedlichen Elutionsverhalten, obwohl beide Säulen aus C_{18} -derivatisiertem Kieselgel des gleichen Herstellers bestanden. Aufgrund der nachfolgenden Ergebnisse musste diese Herausforderung jedoch nicht gelöst werden.

Es wurde zunächst mit der Substanzmischung weitergearbeitet, da diese nach Aufnahme von hochauflösenden Massenspektren eindeutig aus den jeweiligen halogenierten Sulfonimiden **181** und **178** bestanden. Um der Aufgabenstellung zur Darstellung von chiralen Sulfonimiden gerecht zu werden, wurde anschließend eine weitere Umsetzung der Sulfonimide mit chiralen Alkoholaten getestet (Abb. 6.54).

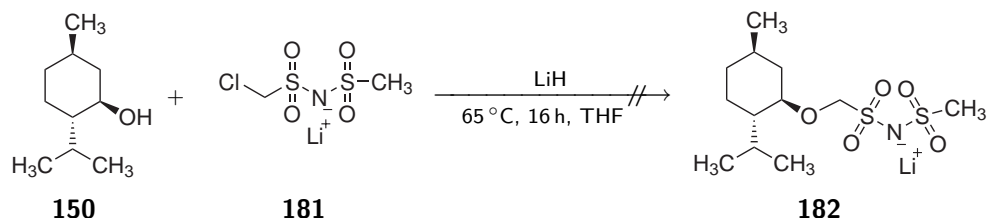


Abbildung 6.54: Umsetzung von *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid **182** mit dem chiralen Alkohol (–)-Menthol **150**.

Eine Reaktion des Mentholatanions als Nukleophil wäre aufgrund der entstehenden sterisch angespannten Struktur hoch interessant gewesen. Da die Reaktion jedoch nicht zu einem nachweisbaren Produkt führte, wurde dies zunächst mit dem sterischen Anspruch des Nukleophils begründet. Die Reaktion wurde mit sterisch weniger anspruchsvollen Nukleophilen wie Phenylethanolat und besseren Abgangsgruppen wie Bromid wiederholt. Die Entstehung des Produktes konnte jedoch ebenfalls nicht nachgewiesen werden. (Abb. 6.55).

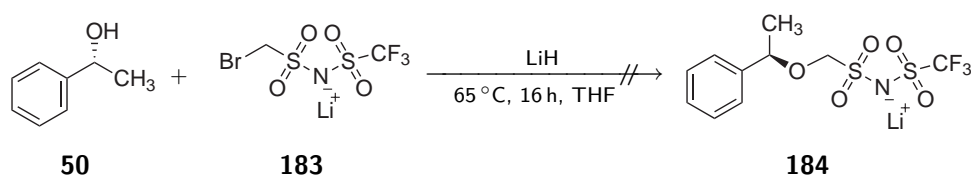


Abbildung 6.55: Umsetzung von *N*-(Trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **183** mit (*R*)-Phenylethanol **50**.

Gründe hierfür könnten darin gefunden werden, dass ein Nukleophil mit negativer Ladung an einen selbst negativ geladenen Reaktionspartner angreifen muss. Hierbei kommt es zu einer Ladungsabstoßung, wodurch der nukleophile Angriff erschwert ist. Dass dieser Angriff jedoch nicht unmöglich ist, belegen Beispiele aus der Literatur. *Schollkopf et al.* [115] zeigten, dass sich Natriumchlormethansulfonat **11** mit Phenol **230** und Natriumhydroxid bei erhöhter Temperatur in die phenolsubstituierte Sulfonsäure **231** überführen lässt (Abb. 6.56, S. 128).

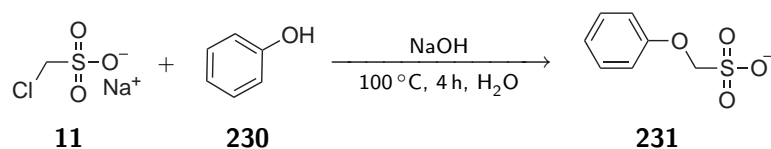


Abbildung 6.56: Literaturbeispiel [115] für die Derivatisierung von Chlormethansulfonsäure **11** mit Alkoholaten.

Gleiches gilt für die Brommethansulfonsäure **11** wie *Sher et al.* [116] bei der Synthese eines Adrenozeptors gezeigt haben. In beiden Beispielen wurde ein nukleophiler Angriff an der negativ geladenen Sulfonsäure realisiert (Abb. 6.57).

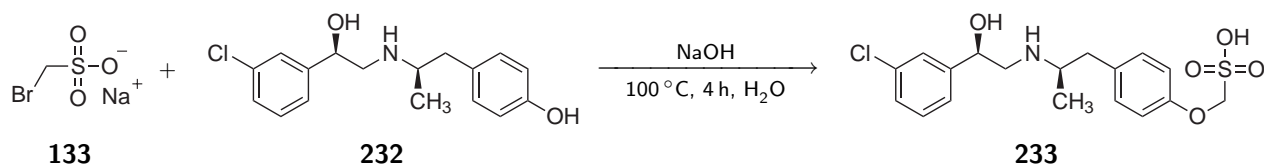


Abbildung 6.57: Literaturbeispiel für die Derivatisierung von Brommethansulfonsäure **133** mit einem Alkoholat.

In beiden Beispielen sind jedoch Phenolate und nicht aliphatische Alkoholate verwendet worden. Die Substitution scheint daher unter Verwendung von aromatischen Nukleophilen leichter zu vollziehen sein, als dies mit aliphatischen Nukleophilen möglich war. Die Beispiele von *Sher et al.* und *Schollkopf et al.* zeigen unabhängig voneinander, dass eine Substitution auch an der geladenen Sulfonsäure möglich ist. Da sich die Ladung im Sulfonimid über sieben Atome [45] verteilt sollte eine Substitution leichter möglich sein, als an der Sulfonsäure wo nur vier Atome zur Ladungsdelokalisation vorhanden sind. Die wahrscheinlichste Ursache, dass die Reaktion nicht abgelaufen ist, ist jedoch auf die Verunreinigung des eingesetzten Sulfonimids zurückzuführen. Das Monosulfonamid wurde zwar bei der Dosierung der Base berücksichtigt, jedoch ist es nicht auszuschließen, dass genau jenes Monosulfonamid eine nukleophile Substitution der Halogensulfonimide verhinderte. Eine systematische Betrachtung des Reaktionsergebnisses käme somit nur unter Verwendung eines sauberen Ausgangsmaterials in Betracht.

Eine Möglichkeit, das Ausgangsmaterial in hoher Reinheit zu erhalten, wurde, wie bereits in (Abb. 5.69, S. 77) gezeigt, von *Toulgoat et al.* [6] beschrieben. Die hierfür erforderliche Benzylierung der Sulfonsäurechloride (**12** und **134**) verlief für beide Halogene mit hervorragenden Ausbeuten über 94 % und in hoher Reinheit nach Kristallisation aus *n*-Heptan.

Für die folgende Triflierung der Benzylsulfonamide **24** und **185** musste jedoch eine sehr moderate Ausbeute hingenommen werden. Sowohl für die Umsetzung des Chlor- **24** (Abb. 6.58, S. 129) als auch des Bromderivates **185** (Abb. 5.62, S. 73) gelang es nicht, das Produkt in einer Ausbeute über 50 % zu isolieren.

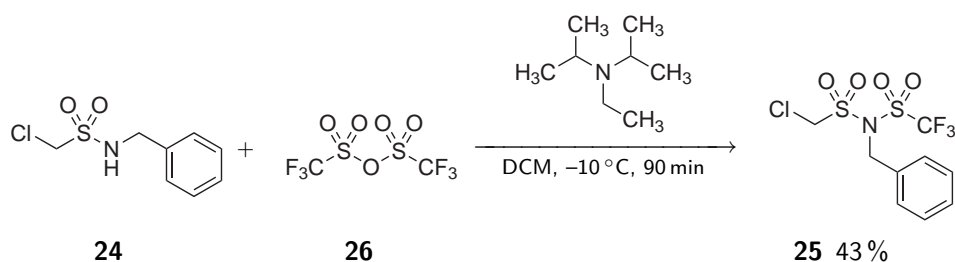


Abbildung 6.58: Synthese von *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)chlormethansulfonamid **25**.

Da in der Literatur für diese Reaktion eine Ausbeute um etwa 90 % angegeben wurde [6] und diese Ausbeute auch beim Einsatz von Methansulfonsäureanhydrid **187** (Abb. 6.59) erreicht wurde, wird wahrscheinlich das verwendete Trifluormethansulfonsäureanhydrid **26** teilweise zu Trifluormethansulfonsäure hydrolysiert gewesen sein.

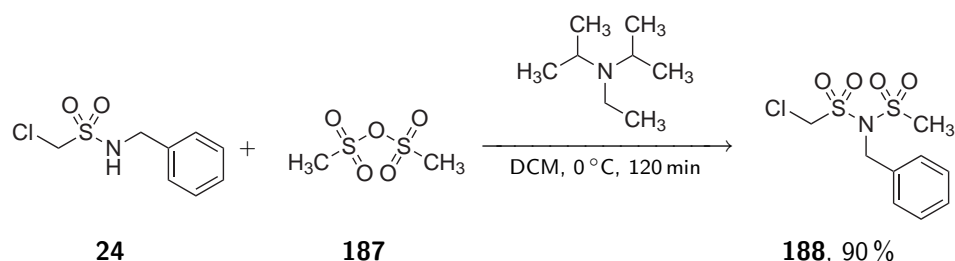


Abbildung 6.59: Darstellung von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188**.

Bei der chromatografischen Aufarbeitung des benzylgeschützten, triflierten Sulfonimides **25** mit *n*-Pentan/Ethylacetat, wurde in den produkthaltigen Fraktionen nach Aufnehmen des unter vermindertem Druck gewonnen Rückstandes eine Verunreinigung von Essigsäure gefunden. Dies bestätigt eine Hydrolyse des Säureanhydrids, da die bei der Reaktion freiwerdende Trifluormethansulfonsäure **26** nicht durch ein Äquivalent Base **186** neutralisiert werden konnte. Da das Produkt aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit nicht wässrig aufgearbeitet werden durfte, konnte bei der anschließenden säulenchromatografischen Aufarbeitung eine saure Esterspaltung des Lösemittels Ethylacetat durch die verbleibende Trifluormethansulfonsäure erfolgen. Es ist daher davon auszugehen, dass die Reaktion zu erheblich höher Ausbeute führen kann, wenn reines Sulfonsäureanhydrid **26** verwendet wird.

Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe, um die freien Sulfonimide zu erhalten, wurde analog zu der von Toulgoat *et al.* [6] beschriebenen Methode durchgeführt. Es konnte jedoch weder wie angegeben bei Raumtemperatur noch in der Siedehitze eine Abspaltung der Benzylschutzgruppe durch Alkohole beobachtet werden. Erst bei Zugabe von einem Äquivalent Lithiumhydroxid gelang die Abspaltung der Benzylschutzgruppe, jedoch un-

ter gleichzeitiger teilweiser Zersetzung des Produktes. Die unterschiedliche Struktur der Seitenkette kann erklären, warum bei *Toulgoat et al.* bereits Alkohole ausreichten um die Benzylschutzgruppe abzuspalten und bei Chlor- und Brommethansulfonamid dies erst in Anwesenheit einer Base unter Zersetzungserscheinungen ablief. Je stärker die elektronenziehenden Reste des Sulfonimides sind, desto höher ist auch die Acidität des Sulfonimides und so schwächer wird die Bindung von Stickstoff zu Protonen (als Säure) und Kohlenstoff (bei Benzylschützung). Im Vergleich zu einer CF_2 -Rest bei *Toulgoat et al.* sind die Halogenkohlenstoffe von Brom- und Chlorsulfonimid **25** und **188** relativ elektronenreich. Die C-N-Bindung ist somit um einiges stabiler als jene Bindung von vergleichbaren Trifluormethansulfonimiden.

Über die Zersetzungsprodukte, die bei einer Entschützung mit Nukleophilen auftreten, kann dennoch eine präzise Aussage getroffen werden. Durch präparative HPLC-MS war es zwar nicht möglich, die entstehende Verbindung zu isolieren, jedoch lässt sich eine Struktur auch aus der vorhandenen Analytik ableiten. Werden alle Informationen aus den analytischen Untersuchungen zusammengefügt, so lässt sich eine Strukturvorhersage treffen. Aus dem ^{19}F -NMR Spektrum ist bekannt, dass ein fluorhaltiges Nebenprodukt entsteht, dessen chemischer Verschiebung einer CF_3 -Struktur zuzuordnen ist. Die Verbindung ist schwer flüchtig, da diese weder durch Destillation, noch durch Sublimation, ferner in einem Gaschromatogramm isoliert werden kann. Die Verbindung ist UV-aktiv und trägt daher ein Chromophor. Weiterhin hat die Substanz eine Masse-Ladungsverhältnis von 238 amu. Alle Analytikdaten deuten auf eine Zersetzung durch einen nukleophilen Angriff am Halogensulfon unter SO_2 -Abspaltung hin. Hierbei entsteht Lithium-*N*-benzyl-trifluormethansulfonamid **190**, ein Salz mit Chromophor, CF_3 -Gruppe und einer Masse von 238 amu bei negativer Ladung. (Abb. 6.60).

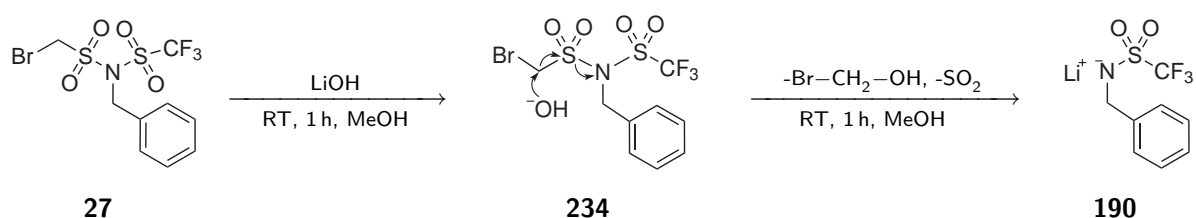


Abbildung 6.60: Zersetzung von *N*-Benzylgeschützten Sulfonimiden **27** durch Angriff von Nukleophilen.

Da eine Entschützung bzw. Zersetzung sowohl unter Einsatz von Nukleophilen als auch bei Verwendung von Basen eintrat, konnte eine Funktionalisierung der Sulfonimide nicht erfolgen, so lange diese noch benzylgeschützt waren. Dies hätte bei einer Substitution die abstoßende Coulombwechselwirkung vermieden, die nach der Entschützung mit einem negativ geladenen Nukleophil beim nukleophilen Angriff auf ein negativ geladenes Substrat auftritt.

Die Entfernung der Benzylschutzgruppe auf klassischem Weg durch Hydrierung mit vergiftetem Palladium auf Aktivkohle ermöglichte die selektive Darstellung des freien Sulfonimides **189** ohne Nebenprodukte in sehr guten Ausbeuten von jeweils 94 % (Abb. 6.61).

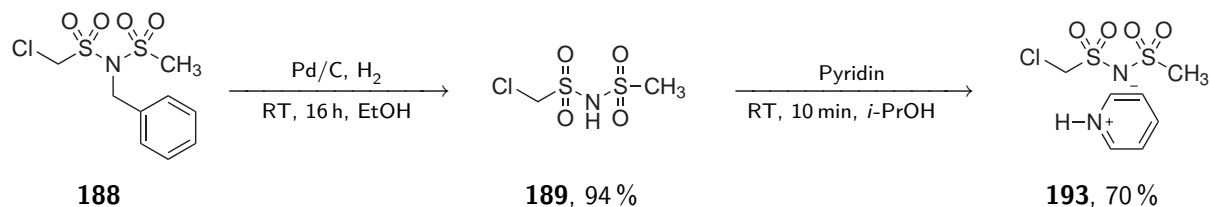


Abbildung 6.61: Entschützung von *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** mit dem Engelhard-Katalysator.

Die Ausbeute von 70 % nach Umkristallisation lässt sich auf die sehr starke temperaturabhängige Löslichkeit des Pyridinsalzes **193** in Isopropanol zurückführen. Das Salz zeigte eine sehr geringe Löslichkeit in kalten, dafür jedoch eine ausgezeichnete Löslichkeit in heißem Isopropanol. Um ein langsames Kristallwachstum zu erhalten, wurde daher entsprechend viel Lösemittel verwendet, was letztendlich zu einer geringeren Ausbeute, dafür jedoch zu hoher Reinheit führte.

6.3.2 Synthese aromatischer Sulfonimide

Für die Darstellung der BINBAM Enantiomere **1** und *ent*-**1** wurden zwei unterschiedliche Syntheseentwürfe verwendet. Der in der Literatur bereits bekannte Weg zur 2,2'-Binaphthylsulfonsäure (Abb. 1.12, S. 17) sollte in sechs Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichen Chemikalien zum Zielmolekül **1** führen. Vorteil diese Methode war das beide Enantiomere hergestellt würden. Nachteilig war jedoch der Umstand, dass bei der Racematspaltung mit Strychnin substanzielle Mengen der giftigen Base erforderlich gewesen wären. Über den neu ausgearbeitete Weg ausgehend von BINOL wäre das Zielmolekül in vier Stufen darstellbar gewesen. Die Synthese ausgehend von (*R*)-BINOL wäre um zwei Schritte kürzer, was geringeren präparativen Aufwand und zudem geringere Kosten und Arbeitszeitaufwendung bedeutet. Da zu Beginn des Projektes nicht absehbar war, welche der beiden Syntheserouten zum Erfolg führen würden, wurde mit beiden Routen unabhängig von einander begonnen.

6.3.2.1 Syntheserversuch von (*R*)- und (*S*)-BINBAM ausgehend von 1-Amino-2-naphthylsulfonsäure

Nach dem Syntheseentwurf zur Darstellung von (*R*)-BINBAM **1** und (*S*)-BINBAM *ent*-**1** aus 1-Aminonaphthyl-2-sulfonsäure **30** in Abb. 1.12, S. 17, musste die Aminogruppe

im ersten Schritt diazotiert werden (Abb. 6.62).

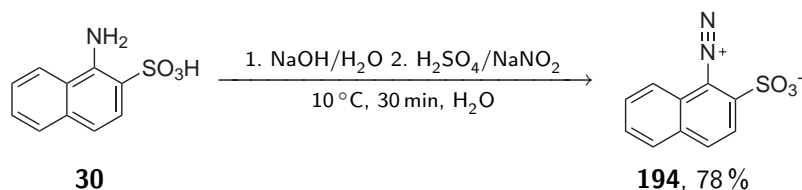


Abbildung 6.62: Darstellung von 1-Diazonaphthyl-2-sulfonsäure **194**.

Das isolierte Diazoniumsulfonat **194** konnte nicht gelagert werden, da durch langsame Zersetzung der Druck innerhalb des Vorratsgefäßes stieg und das Produkt sich rotbraun verfärbte. Gleiches Verhalten war zu beobachten wenn das Diazoniumsalz erhöhter Temperatur oder Vakuum ausgesetzt wurde, so dass auf eine ausgiebige Trocknung und genaue Bestimmung der Ausbeute verzichtet wurde. Das Diazoniumsalz wurde daher im Luftstrom vom Wasser befreit getrocknet und anschließend direkt mit einem großen Überschuss Kaliumiodid in einer elektrophilen aromatischen Substitution umgesetzt (Abb. 6.63).

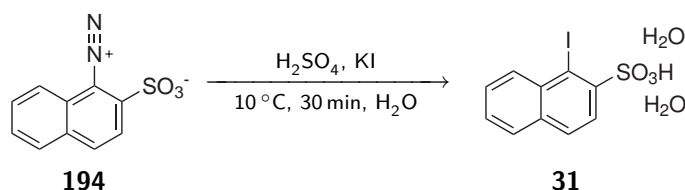


Abbildung 6.63: Darstellung von 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31**.

Hierbei kristallisierte das Produkt jedoch nicht wie angegeben beim Abkühlen der Reaktionslösung aus. Durch aussalzen wurde das Reaktionsprodukt ohne weitere Aufarbeitung als Dihydrat der 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** isoliert. Weder in der Vorschrift nach *Barber* und *Smiles* [92] noch in jener von *Amarego* und *Turner* [117] sind Hinweise auf ein Dihydrat des Produktes zu finden. Da die nachfolgende Reaktion jedoch erneut in wässriger Lösung stattfand, wurden die angegebene Stöchiometrie lediglich dem neuen Molgewicht angepasst und auf eine Entfernung des Kristallwassers durch Trocknung des Produktes verzichtet.

In einer *Ullmann* Kupplung wurde versucht, die 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** zu dimerisieren. Hierzu wurde die wässrige Lösung der Sulfonsäure mit Kupferstaub für mehrere Stunden zum Rückfluss erwärmt (Abb. 6.64, S. 133). Beim Abkühlen der Reaktionslösung konnte keine Kristallisation des gewünschten Produktes festgestellt werden. Durch die in wässriger Lösung deprotonierte Sulfonsäuregruppe war es möglich die Massen von Sulfonsäurederivaten innerhalb der Reaktionslösung durch ESI-MS zu bestimmen. Durch den Einsatz von minimalen Energiemengen bei der Elektrosprayionisation

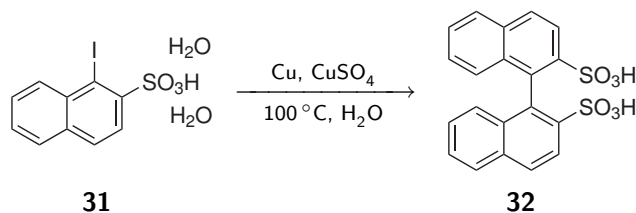


Abbildung 6.64: Von *Barber* und *Smith* [92] beschriebene *Ullmann*-Kupplung der 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31**.

wurde eine Fragmentierung der Moleküle verhindert, so dass lediglich Molekülmassen ohne Fragmente aufgenommen wurden. Es konnten aus einer Probe der Reaktionslösung weder die Masse des Eduktes, noch jene des potenziellen Produktes identifiziert werden. Dafür konnten jedoch drei unbekannte negativ geladene Massen identifiziert werden, einmal mit einem Masse- Ladungsverhältnis von $m/z=126.9$, ein weiteres von $m/z=222.9$ und ein drittes von $m/z=372.8$.

Das Fragment von $m/z=222.9$ stellt ein Zersetzungsprodukt der Naphthylsulfonsäure dar aus welchem Iod abgespalten wurde. Das eine Dehalogenierung von Iod am Aromaten unter den Bedingungen einer *Ullmann*-Kupplung stattfinden kann wurde bereits von *Cristau* [118] beschrieben, hierbei bildet sich das entsprechende Phenol. Zu dieser Beobachtung passt auch das entstandene Massesignal von $m/z=222.9$, welches identisch mit der Masse von 1-Hydroxynaphthyl-2-sulfonat **235** ist. Somit ließe sich der Reaktionsablauf als elektrophile aromatische Substitution von 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** mit Wasser beschreiben. Als Reaktionsprodukt entstehen hierbei Iodwasserstoffsäure und ein Phenolderivat (Abb. 6.65).

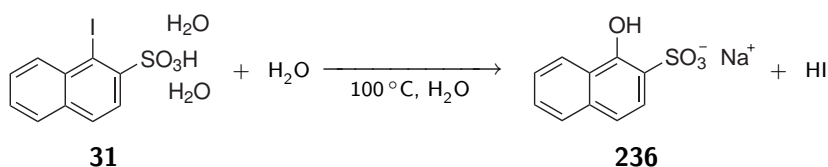


Abbildung 6.65: Reaktionsablauf bei der *Ullmann* Kupplung von 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31**.

Zwar wurden die Reaktionsbedingungen von anderen *Ullmann* Kupplungen ähnlicher Substrate [92, 117] auf dieses Experiment angepasst und die Reaktion mehrfach wiederholt, jedoch konnte das Kupplungsprodukt **32** in keinem Experiment nachgewiesen oder isoliert werden. Die möglichen Fehlerquellen sind vielfältig, so dass es wahrscheinlich leichter gewesen wäre, die Kupplung über moderne metallorganische Kreuzkupplungen zu erreichen, als die *Ullmann*-Kupplung unter den korrekten Bedingungen durchzuführen. Da jedoch parallel zu diesem Ergebnis über die zweite Synthesepanung die Darstellung des Sulfonsäurechlorides bereits gelungen war, wurde dieser Weg nicht weiter

verfolgt. Zudem hätte für eine moderne Kreuzkupplung die Sulfonsäure zunächst in einen Ester überführt werden müssen, da sowohl die freie 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure **31** als auch ihr Natriumsalz nur sehr begrenzt in organischen Lösemitteln löslich sind. Weiterhin müsste je nach Art der zu verwendeten Kreuzkupplung ein Äquivalent Iodonaphthylsulfonsäureester zuvor in ein Metallorganyl umgewandelt werden, was ein zusätzlicher Arbeitsschritt wäre.

6.3.2.2 Synthese von BINBAM ausgehend von BINOL

Die Umsetzung von enantiomerenreinem *R*-BINOL **34** wurde nach der Vorschrift von *Smith et al.* [94] durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und Umsetzung mit 2 Äquivalenten *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid **195** durchgeführt (Abb. 6.66).

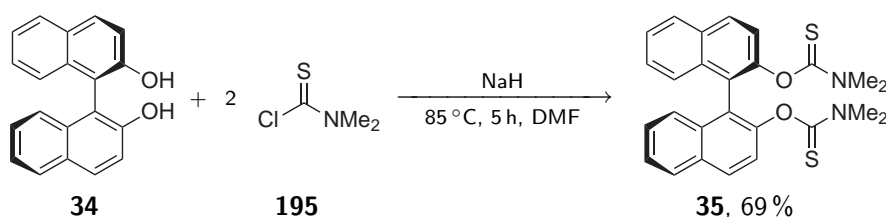


Abbildung 6.66: Darstellung von (*R*)-2,2'-bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **35**.

Für diesen Schritt wurde in der Literatur eine Ausbeute von 94 % angegeben, was weit über der erzielten Ausbeute von 69 % liegt. Ein Grund für die geringe Ausbeute im Experiment wird in der DC-Reaktionskontrolle gelegen haben. Da Zwischenprodukt und Produkt annähernd gleiche R_F -Werte haben, wurde die Reaktion zu früh abgebrochen. Ein Beleg hierfür ist das Experiment im 200 g Maßstab, da hierbei auf die Reaktionskontrolle verzichtet und über Nacht zum Rückfluss weiter erhitzt wurde. Hierbei konnte die Ausbeute signifikant auf 87 % gesteigert werden, was mit den Literaturwerten erheblich besser korrelierte. Eine aufwendige chromatographische Aufarbeitung des Reaktionsproduktes war zudem in diesem Maßstab nicht erforderlich, da das Reaktionsprodukt **195** durch Kristallisation aus siedendem Ethanol unter Beihilfe eines Impfkristalles zu erhalten war.

Die von *Ishihara et al.* [95] beschriebene Mikrowellenunterstützte Newman-Kwart-Umlagerung konnte im folgenden Schritt (Abb. 6.67, S. 135) zunächst nur mit erheblich geringerer Ausbeute reproduziert werden. Zudem wurden in identischen Experimenten abweichende Ausbeuten erhalten, obwohl das Edukt **35** aus der gleichen Charge des Vorversuchs stammte und alle Rahmenbedingungen unverändert blieben.

Das dabei hauptsächlich entstandene Nebenprodukt Binaphthylthiophen **196** wurde auch schon in den Vorarbeiten von *Bandarage et al.* [94] identifiziert und konnte in dieser Arbeit mit einer Ausbeute von etwa 30 % isoliert werden.

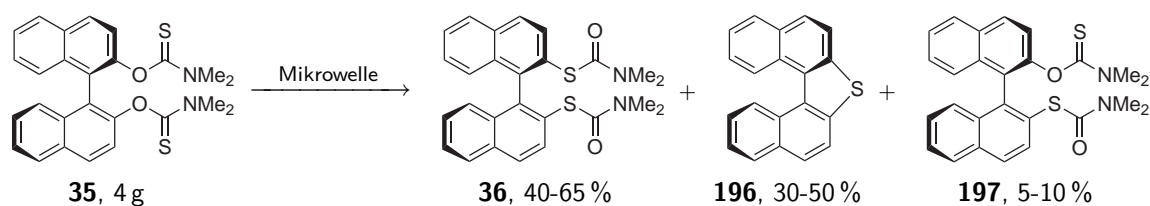


Abbildung 6.67: Newman-Kwart-Umlagerung zur Darstellung des *S*-Carbamoyls **36**.

Dass Thiophen **196** ebenfalls aus dem umgelagerten *S*-Carbamoyl gebildet wird, wurde von *Bandarage et al.* [94] gezeigt. Demnach wird das Thiophen **196** als Folgereaktion aus dem *S*-Carbamoyl **36** gebildet, wenn die Reaktionsmischung einer zu hohen Temperatur ausgesetzt wird. Da die in den Experimenten verwendete Mikrowelle über eine magnetische Rührfunktion und einen Temperatursensor verfügte, der bei Erreichen von 200 °C die Leistung der Mikrowelle herabstufte um die Temperatur konstant zu halten, wurde eine Überhitzung der Reaktionslösung zunächst ausgeschlossen.

In einer privaten Mitteilung von *Ishihara* bezüglich der schlecht reproduzierbaren Ausbeuten, wurde empfohlen, den Maßstab des Reaktionsansatzes auf maximal 1 g zu reduzieren. Erstaunlicherweise führte diese geringfügige Modifikation zu einem Ausbeutegewinn, der die bisherige Literaturangaben noch übertreffen konnte (Abb. 6.68).

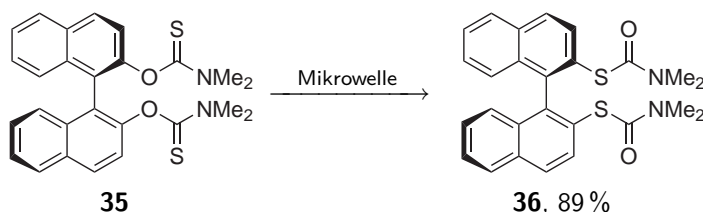


Abbildung 6.68: Newman-Kwart-Umlagerung im 1 Gramm Maßstab.

Der Grund für diesen Ausbeutegewinn liegt in einer nicht vollständigen Durchmischung des Produktes in grossem Maßstab in der Mikrowelle, was zu “Hotspots” und somit zu unregelmäßiger Zersetzung des Produktes führte.

Die Synthese von großen Mengen (*R*)-BINBAM **1** war durch die maximale Umsatzmenge von 1 g pro Experiment in der Mikrowelle nicht praktikabel. Um dennoch große Mengen an (*R*)-BINBAM **1** herstellen zu können wurde in Kooperation mit dem Institut für Chemische Reaktionstechnik in Erlangen die Newman-Kwart-Umlagerung unter rein thermischen Bedingungen getestet. Hierfür wurden 200 g *O*-Carbamoyl **35** in einem Autoklaven langsam auf 235 °C erhitzt und bei dieser Temperatur für 6 h gerührt (Abb. 6.69, S. 136).

Oberhalb dieser Temperatur drohte vermehrt die Bildung von Thiophen und eine eventuelle Racemisierung, wobei bei geringeren Temperaturen ohne Mikrowellenbestrahlung keine Reaktion festzustellen gewesen war. Eine Racemisierung des Binaphthylringes wur-

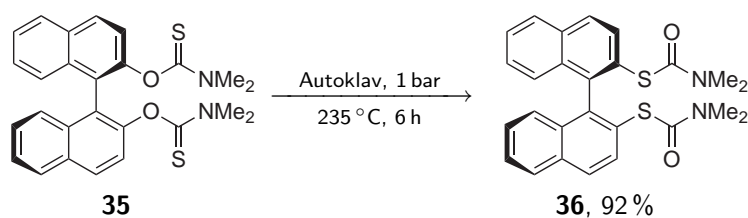


Abbildung 6.69: Newman-Kwart-Umlagerung im 400 g Großmaßstab.

de zwar bereits von *De Lucci et al.* [119] bei 285 °C und 22 min Reaktionsdauer ausgeschlossen, jedoch mit der Anmerkung das längere Reaktionszeiten oder höhere Temperaturen sehr wohl zur Racemisierung des Produktes führen, sodass bei einer Reaktionszeit von 6 h die Temperatur deutlich geringer sein sollte. Die Reaktion lieferte auf Anhieb das gewünschte *S*-Carbamoyl **36** in hervorragender Ausbeute von 92 %, wobei 80 % des Produktes ohne chromatographische Aufarbeitung, alleine durch Kristallisation gewonnen werden konnten. Die optische Rotation des Produktes war identisch mit jenen Produktfraktionen, die durch die Mikrowellensynthese gewonnen wurden. Somit ist die Umlagerung des Produktes im Autoklaven sogar jener Reaktion überlegen, die im 1 g Maßstab bei niedrigerer Temperatur in der Mikrowelle 91 % Ausbeute erreicht. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde aus dem *S*-Thiocarbamoyl der Schwefel zur Sulfonsäure oxidiert. Nach den Vorarbeiten von *Ishihara et al.* [95] wäre dies in drei Schritten mit einer Gesamtausbeute von 70 % möglich gewesen (Abb. 6.70).

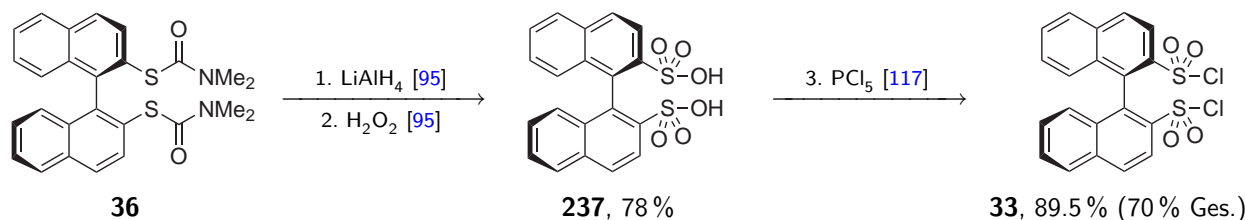


Abbildung 6.70: Darstellung von Sulfonsäuren nach *Ishihara et al.* [95] mit anschließender Chlorierung [117].

Eine vielversprechende einstufige Alternative wurde von *Nishiguchi et al.* [75] beschrieben. Durch Oxidation mit *N*-Chlorsuccinimid **19** in Anwesenheit von Säuren lassen sich diverse Schwefelderivate problemlos in guter Ausbeute und hoher Reinheit in die entsprechenden Sulfonsäurechloride überführen. Die hierbei von *Nishiguchi et al.* ausgearbeitete allgemeine Reaktionsvorschrift ließ sich hervorragend auf die Oxidation des *S*-Carbamoyls übertragen und so das Produkt **33** in 89 % Ausbeute isolieren (Abb. 6.71, S. 137). Da das entstehende Sulfonsäurechlorid **33** in Wasser unlöslich ist, schied es sich im Reaktionsverlauf aus der Reaktionslösung ab und konnte durch einfache Filtration isoliert werden. Nach einmaliger Umkristallisation aus Eisessig fiel das Produkt in Nadeln von Elementaranalysenreinheit an.

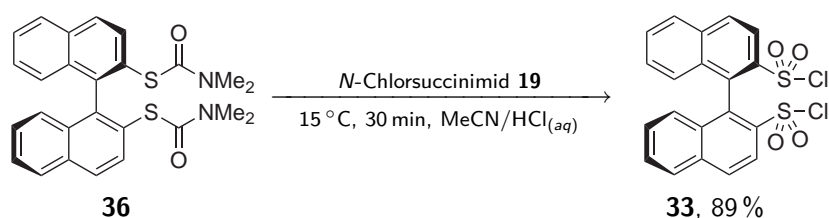


Abbildung 6.71: Oxychlorierung des Binaphthylthiocarbamoyls **36** nach der allgemeinen Vorschrift von *Nishiguchi et al.* [75].

Da bei der Umsetzung von Sulfonsäurechloriden und Sulfonsäureamiden bei den aliphatischen Sulfonimiden nicht ohne weiteres das gewünschte Sulfonimid gebildet wurde (Kapitel 5.3.1), wurde versucht bei den aromatischen Sulfonimiden die Nukleophilie des Sulfonamides ebenfalls durch eine Benzylschutzgruppe zu erhöhen. Es wäre zu erwarten gewesen, dass nach Umsetzung des Sulfonsäurechlorides **33** mit einem Äquivalent Benzylamin das gebildete *N*-Benzylsulfonamid **238** eine ausreichend hohe Reaktivität aufweist um in einer intramolekularen Folgereaktion den Ringschluss zum Sulfonimid **198** zu gewährleisten (Abb. 6.72).

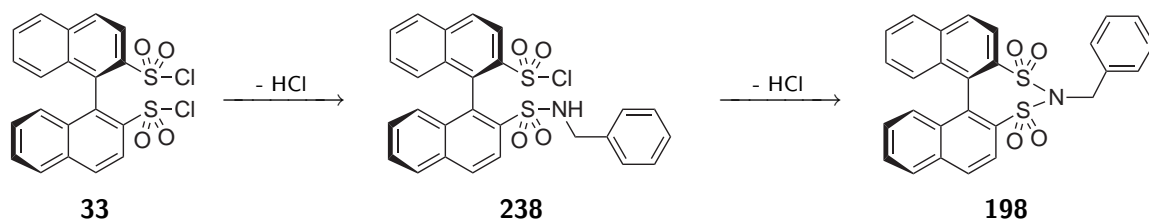


Abbildung 6.72: Erwartete Darstellung des benzylgeschützten BINBAM Derivates **198**.

Dass diese Reaktion nicht, oder wenn überhaupt dann nur in Anteilen, unter der Nachweisgrenze des Produktes abgelaufen ist, scheint zunächst erstaunlich. Dass bei Zugabe von einem Äquivalent Benzylamin keine statistische Verteilung von verbleibendem Edukt **33**, einfach benzylierten Sulfonamid **238** und doppelt benzylierten Sulfonamid entsteht, ist umso erstaunlicher, da selektiv das doppelt benzylierten Sulfonamid **199** entsteht und ein Äquivalent Sulfonsäurechlorid **33** nicht reagierte (Abb. 6.73).

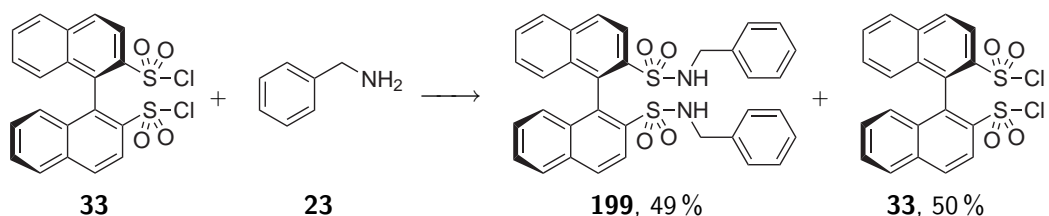


Abbildung 6.73: Benzylierung des Sulfonsäurechlorides **33** mit Benzylamin zum 2,2'-Binaphthyl-*N*-Benzylsulfonamid **199**.

Zur Erklärung dieses Befundes sind die Kristallstrukturen der Verbindungen sehr hilf-

reich. Für die Darstellung von BINBAM muss der Torsionswinkel des Naphthylgerüsts von 90° im Sulfonsäurechlorid **33** auf etwa 60° für (*R*)-BINBAM **1** und dessen Derivate verringert werden (Abb. 6.74).

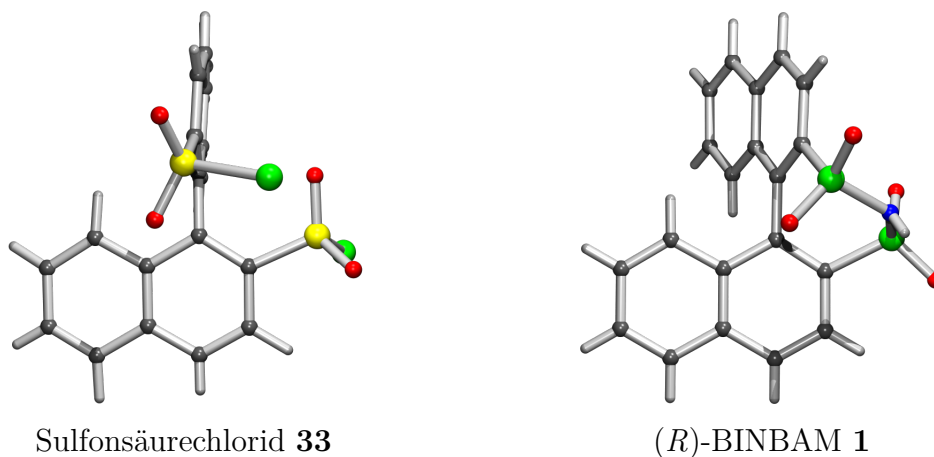


Abbildung 6.74: Auszug aus den durch Röntgenbeugung ermittelten Kristallstrukturen der Verbindungen **33** und **1**.

Zudem muss der Stickstoff für den Ringschluss durch einen nukleophilen Angriff in Richtung des zweiten Schwefels gedreht sein (analog des Chloratoms beim Sulfonsäurechlorid **33** in Abb. 6.74 links) Besitzt der Stickstoff eine sterisch relativ anspruchsvolle Benzylgruppe im Vergleich zum Chlorid, so wird die Ausrichtung des Stickstoffes in Richtung des zweiten Schwefelatoms energetisch sehr ungünstig. Das eigentlich stärkere, weil elektronenreichere Nukleophil, wird dadurch sterisch aus der notwendigen Konformation gedreht und damit so unreaktiv, dass eine Folgereaktion zu (*R*)-BINBAM nicht mehr möglich ist. Es ist festzustellen, dass nicht beide Chloratome der Sulfonsäuregruppe in den freien Raum zeigen, sondern das zumindest ein Chloratom die Lücke zwischen den beiden Schwefelatomen schließt. Die Bindungslänge zwischen Schwefel und Chlor beträgt 2.04 \AA , wobei die Distanz durch den Raum von Chlor zum ungebundenen Schwefel 3.5 \AA beträgt. Hier steht für ein benzylgeschütztes Sulfonamid kein Raum zu Verfügung. Weiterhin ist nach der Reaktion mit Benzylamin **23** die Aktivierungsenergie für den nukleophilen Angriff eines zweiten Äquivalentes stark reduziert, da aus der Reaktion in Abb. 6.73, S. 137 keine einfach geschützten Sulfonamide hervorgegangen sind.

Dies bedeutet, dass die zweite Sulfonsäuregruppe für einen Nukleophilen Angriff erheblich leichter zugänglich ist als das erste Sulfonsäurechlorid, was wiederum für eine sterische Öffnung der Struktur spricht. Mit dieser Schlussfolgerung lässt sich auch erklären, warum die Reaktion des Sulfonsäurechlorids **33** mit Ammoniak in hervorragender Ausbeute zum Sulfonimid (*R*)-BINBAM **1** führt (Abb. 6.75, S. 139).

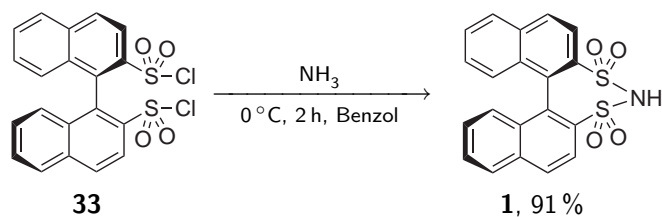


Abbildung 6.75: Direkte Darstellung des Zielmoleküls (*R*)-BINBAM **1** aus Sulfonsäurechlorid **33** und Ammoniak.

Obwohl die Reaktion mit großem Ammoniaküberschuss abläuft, entstehen in benzolischen Lösung maximal 9 % Nebenprodukte. Dies ist bemerkenswert wenig, wurde aber mit gleicher Selektivität von *Farrar et al.* an der 2,2'-Disulfonamid Modellverbindung beschrieben (Abb. 6.76) [88].

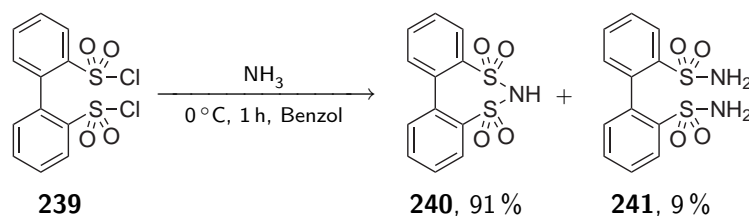


Abbildung 6.76: Von *Farrar et al.* [88] beschriebene Modellreaktion.

Die moderate Ausbeute bei Durchführung der Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge Ammoniaklösung bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ lässt sich energetisch erklären. Hierbei steht weniger thermische Aktivierungsenergie zur Verfügung um das Sulfonamid zur Reaktion zu bewegen. Folglich läuft die Reaktion der verbleibenden Sulfonsäurechloridgruppe mit dem erheblich reaktiveren Ammoniak zur Bildung des Disulfonamid ab, anstatt mit dem Sulfonamid einen intramolekularen Ringschluss zum Imid einzugehen. Hierdurch fällt die Ausbeute dramatisch ab. Dennoch ist diese Methode ein brauchbare Alternative, sofern Ammoniak in stöchiometrischen Mengen verwendet werden soll, wie bei der Isotopenmarkierung in Abb. 6.77.

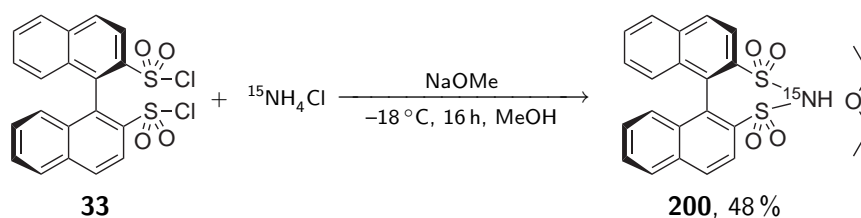


Abbildung 6.77: Darstellung des isotopenmarkierten Zielmoleküls (*R*)- ^{15}N -BINBAM **200**.

Eine Anwendung für das isotopenmarkierte (*R*)-BINBAM war in der Aufklärung von Reaktionsmechanismen geplant. Da jedoch trotz Isotopenmarkierung des BINBAM-

Stickstoffkerns die Aufnahme von ^{15}N -NMR Spektren etwa 30 min und nicht wie erhofft lediglich Sekunden dauerte, konnte dieses Anwendungsgebiet bisher noch nicht erschlossen werden. Die Verwendung von empfindlicheren Probenköpfen, die Verwendung angepasster T1-Zeiten, sowie die Verwendung von kürzeren Pulslängen bietet hierbei jedoch noch ausreichend Entwicklungsmöglichkeit, um dieses Anwendungsgebiet erschliessen zu können.

Damit die Anwendung von BINBAM-Derivaten nicht aufgrund des hohen Herstellungsaufwandes nur auf katalytische Ansätze limitiert ist, wurde versucht eine Methode zur Reisolation zu entwickeln. Da nach wässriger Aufarbeitung einer Reaktionslösung, die Säure als Salz vorliegen wird, orientierte sich die Reisolierung entsprechend an der Isolation des Anions (Abb. 6.78).

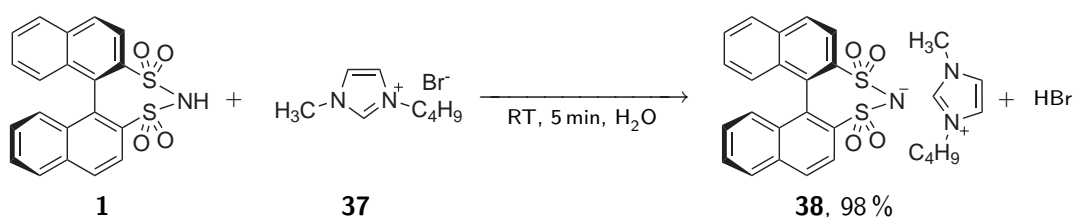


Abbildung 6.78: Synthese des hydrophoben Salzes [bmim](*R*)-BINBAM **38**.

Die hergestellte Modellverbindung [bmim](*R*)-BINBAM konnte nach Immobilisation auf Kieselgel durch Spülen mit salzsaurem Diethylether in die jeweiligen Ionen aufgespalten werden. Hierbei wurde das Eluationsverhalten von Salzen ausgenutzt, welche nur unter extrem polaren Bedingungen von der stationären Phase eluieren. Dadurch das sich das (*R*)-BINBAM Anion durch eine Protonierungsgleichgewicht in eine ladungsneutrale Verbindung überführen lässt, ist die Retentionszeit nach Protonierung deutlich erniedrigt. Die freie BINBAM-Säure ist jedoch so acide, das diese ohne Salzsäureadditiv im Löse-mittel auch im protonierten Zustand nicht eluiert, da die Säure dissoziiert vorliegt. So ist es möglich, organische Substanzen mit Diethylether zu eluieren, anschließend das BINBAM Anion auf der Säule mit Salzsäure zu protonieren und eluieren und abschließend verbleibende Rückstände von Salzen mit Methanol von der Säule zu spülen (Abb. 6.79).

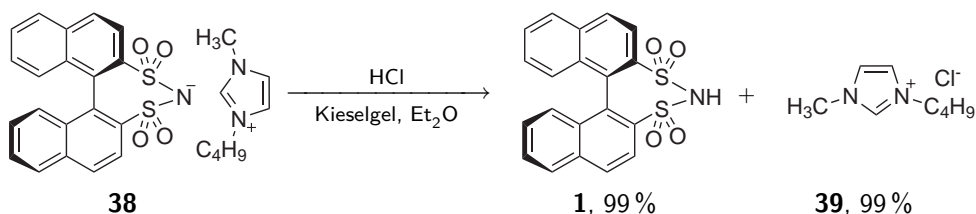


Abbildung 6.79: Auftrennung von [bmim](*R*)-BINBAM **38** in die einzelnen Verbindungen.

Hierbei konnte sehr gut gezeigt werden, dass es möglich ist (*R*)-BINBAM ohne großen

Aufwand auch aus einer Salzmischung mit organischen Komponenten fast quantitativ zu isolieren. Einer Anwendung im stöchiometrischen Maßstab steht somit kein Hinderungsgrund mehr entgegen.

6.3.2.3 Synthese eines achiralen BINBAM-Äquivalentes

Damit für Screeningexperimente, in welchem (*R*)-BINBAM als Katalysator eingesetzt werden soll, nicht fortwährend die chirale Säure in Testreaktionen verwendet werden muss, war es sinnvoll eine racemische Referenzsubstanz mit äquivalenter Säurestärke herzustellen. Diese sollte nach Möglichkeit aus günstigen, kommerziell erhältlichen Chemikalien ohne großen synthetischen Aufwand herzustellen sein. Die angestrebte Referenzsubstanz *p*-Toluolsulfonimid **116** ließ sich durch Protonierung mit HCl aus dessen Kaliumsalz **201** gewinnen. Durch die sehr schlechte Wasserlöslichkeit der protonierten Verbindung konnte das Produkt abfiltriert und nahezu quantitativ aus Methanol umkristallisiert werden. Zwar lie sich das Kaliumsalz mit Aufwand in guter Ausbeute darstellen, jedoch waren die Edukte entsprechend günstig, dass auch eine moderate Ausbeute akzeptabel gewesen wäre (Abb. 6.80).

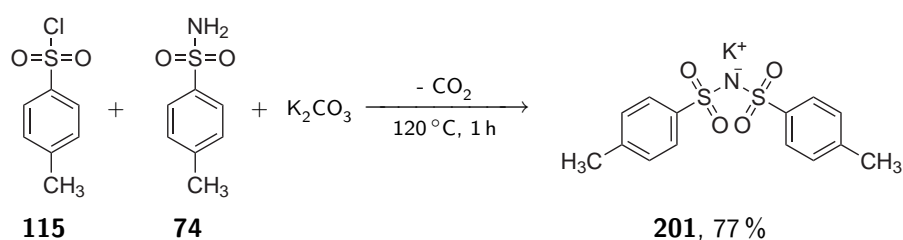


Abbildung 6.80: Darstellung von Kalium-*p*-toluolsulfonimid **201** aus *p*-Toluolsulfonamid **74** und dessen Säurechlorid **115**.

6.4 Anwendung von Sulfonimiden in der Brønstedsäurekatalyse

In ersten Experimenten wurde die Reaktionsgeschwindigkeit der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** und Styrol **41** bei 40 °C (Tab. 5.4, S. 89) untersucht. Hierzu wurden in länger werdenden Abständen Proben genommen, um Umsatz und Ausbeute zu bestimmen. Nach 5 h konnte ein signifikanter Reaktionsumsatz an Styrol **41** (69 %), aber nur eine sehr geringe Ausbeute des Produktes **87** (20 %) festgestellt werden. Da die Ausbeute auch nach vollständigem Umsatz des Phenols kontinuierlich stieg, ist davon auszugehen, daß im Katalysezyklus ein stabiles Intermediat auftritt, das die Bildung des Produktes verzögert. Nach 24 h war der Reaktionsumsatz am Styrol quantitativ. Da die Reaktionsgeschwindigkeit vieler Reaktionen durch Erhöhung der Temperatur um 10 °C um den

Faktor zwei bis vier beschleunigt wird [120], wurde eine optimale Reaktionszeit bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C abgeschätzt. Diese Temperatur scheint für die Katalyse mit sehr starken Säuren optimal gewählt zu sein, da diese in 8 h einen quantitativen Umsatz an Styrol **41** und Ausbeuten größer 95 % erreichen. Bei den etwas schwächer aciden Sulfonimiden war nach 8 h ein Umsatz von mehr als 70 %, jedoch keine Produktbildung zu verzeichnen gewesen. Wahrscheinlich war die Aktivierung des Styrols **41** für eine Polymerisation ausreichend hoch genug, jedoch nicht ausreichend für die angestrebte elektrophile aromatische Substitution am *p*-Kresol **40** (Abb. 6.81).

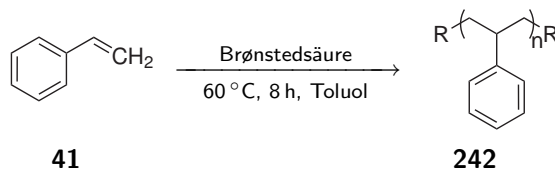


Abbildung 6.81: Polymerisation von Styrol **41** als Hintergrundreaktion bei der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40**.

Diese Hintergrundreaktion wird bei der Hydroarylierung von aktivierten Styrolderivaten eine übergeordnete Rolle gespielt haben. So kann mit einer Polymerisation zum Beispiel erklärt werden, warum mit zunehmender Reaktivität des Alkens auch in Abwesenheit von Katalysatoren der Reaktionsumsatz ohne detektierbare Produktbildung stieg (Abb. 5.97, S. 90 bis Abb. 5.99, S. 91).

Da die Acidität der Sulfonimide nicht ausreichte, um eine Hydroarylierung mit Styrol **41** zu ermöglichen, und die Reaktion mit reaktiveren Styrolderivaten zur Polymerisation neigte, wurde versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen, die Acidität der Brønstedsäuren zu steigern. *Gilbert* und *Bourbigou* zeigten, dass sich die Acidität von Brønstedsäuren um mehrere Größenordnungen erhöhen lässt, sofern diese in einer ionischen Flüssigkeit gelöst werden [43, 44].

Die Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41** wurde zur Steigerung des Brønstedacidität in unterschiedlichen ionischen Flüssigkeiten wiederholt (Abb. 6.82).

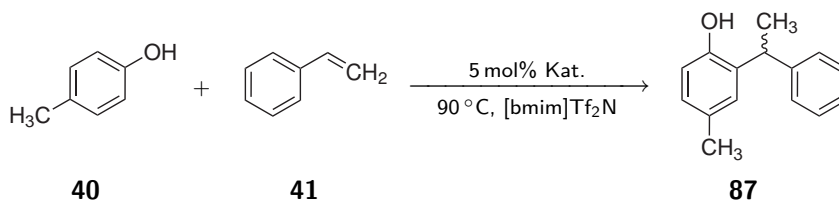


Abbildung 6.82: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41** in [bmim]Tf₂N.

Mit den in dieser Arbeit entwickelten Sulfonimid *R*-BINBAM **1** konnten bei der Hydroarylierung exzellente Umsätze und sehr gute Ausbeuten erhalten werden. Das entstandene Produkt war jedoch rein racemisch. Da ein hoher Enantiomerenüberschuss auch bei

der verwandten (*R*)-Binaphthylphosphorsäure **209** ohne 3,3'-Substituent nur sehr selten beobachtet werden kann, wäre eine stereoselektive Induktion durch BINBAM ohne entsprechenden 3,3'-Substituent höchst erstaunlich gewesen.

Dennoch ist eine stereoiduktion bei der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** durch Styrol **41** denkbar. Bei der Reaktion entsteht nach Aktivierung des Styrols durch Brønsted-säuren ein vom Anion koordiniertes benzylisches Carbenium-Ion **243**. An diesem erfolgt anschließend die elektrophile aromatische Substitution mit *p*-Kresol **40**. Eingeleitet wird diese durch die Bildung eines π -Komplexes **244** zwischen dem elektronenreichen Phenol **40** und dem koordiniertem benzylichen Kation **243**. Hiernach erfolgt die Ausbildung der σ -Bindung von *p*-Kresol **40** an das Benzylkation **243**, wodurch die Stereochemie des Produktes bestimmt und das *Whealand*-Intermediat **245** gebildet wird. Eine enantioselektive Induktion an dieser Stelle würde gleichzeitig stereochemische Kontrolle über das Carbenium-Ion **243** bedeuten (Abb. 6.83).

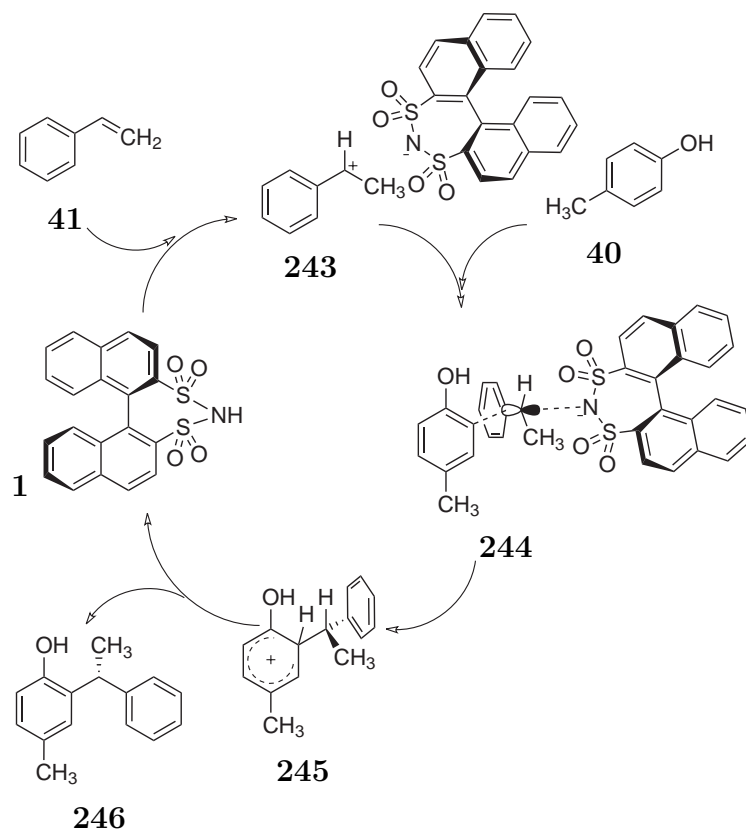


Abbildung 6.83: Postulierter Mechanismus der Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit Styrol **41**

Nach Rearomatisierung schließt sich der Katalysezyklus unter Ausbildung des Produktes **246** und Rückbildung der Brønstedsäure **1**.

Würde es gelingen, während der Ausbildung des π -Komplexes **244** das Carbenium-Ion durch die negative Ladung der chiralen Brønstedsäure **1** zu koordinieren, so könnte der π -Komplex genutzt werden, um bei Ausbildung der σ -Bindung zum *p*-Kresol **40** ein Enantiomer bevorzugt zu bilden (Abb. 6.84).

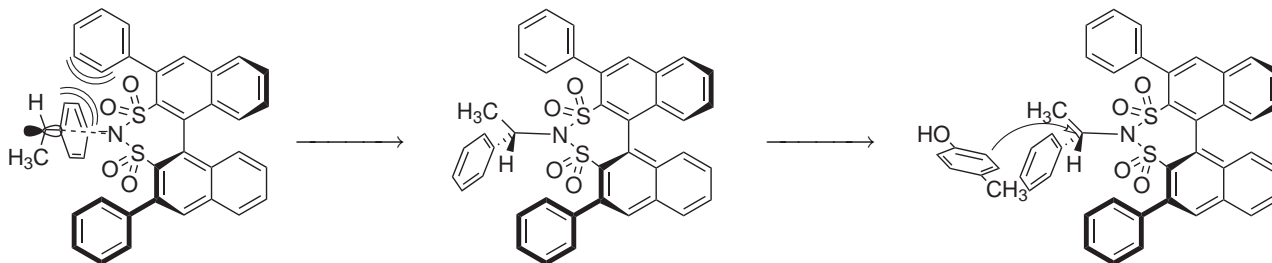


Abbildung 6.84: Postulierte stereochemische Kontrolle durch Verwendung von 3,3'-Substituierten BINBAM-Derivaten.

Um einen Einsatz von 3,3'-substituierten Binaphtylen zu ermöglichen, wurde zunächst getestet, ob die unsubstituierte Binolphosphorsäure **209** in der IL bmim[NTf₂] **247** eine ausreichende Acidität für die Aktivierung von Styrol **41** besitzt (Tab. 5.9, S. 92). Mit 63 % Alkenumsatz und 35 % Ausbeute lag das Reaktionsergebnis zwar weit hinter der Ausbeute von (*R*)-BINBAM **1** (quant. Umsatz, 87.7 % Ausbeute), jedoch konnten so verfügbare 3,3'-substituierte Binaphthylphosphorsäuren eingesetzt werden, um einen Einfluss der Substituenten auf den Enantiomerenüberschuss untersuchen zu können.

Obwohl die Reaktion mit 3,3'-substituierten Phosphorsäuren unter identischen Reaktionsbedingungen ablief und die Reaktionszeit auf 18 h erhöht wurde, konnten nur minimale Mengen des Produktes **87** detektiert werden. Da diese zudem als Racemate vorlagen, wurde eine letzte Substratänderung vorgenommen. Anscheinend waren die 3,3'-substituierten Phosphorsäuren sterisch so anspruchsvoll, dass eine Aktivierung des Styrols **41** mit der ohnehin schon schwachen Acidität der Phosphorsäure nun gar nicht mehr zu Stande kam.

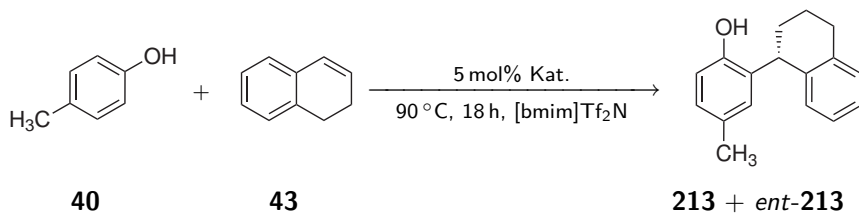


Abbildung 6.85: Hydroarylierung von *p*-Kresol **40** mit 1,2-Dihydronaphthalin **43**.

Da alle als Katalysator getesteten Brønstedsäuren in der unter Abb. 6.85 gezeigten Reaktion keinen Enantiomerenüberschuss erzeugen konnten, lässt sich abschließend fest-

halten, dass die stereochemische Kontrolle des Carbenium-Ions bisher nicht gelungen ist.

Eine Frage, die innerhalb dieser Arbeit nicht beantwortet werden konnte, lautet, welche Acidität (*R*)-BINBAM **1** letztendlich aufweisen kann. Es kann kein definitiver Wert, jedoch eine sehr präzise Größenordnung abgegeben werden, welche die Klassifizierung von (*R*)-BINBAM **1** als sehr starke Säure rechtfertigt. In den Vorarbeiten von *Kütt* und *Leito* [41] existieren Referenzwerte für nahezu die gesamte saure pK_s -Wertskala in Acetonitril. Hierbei sind einige Verbindungen klassifiziert wurden, die (*R*)-BINBAM **1** strukturell höchst ähnlich sind. Neben dem in dieser Arbeit verwendeten achiralen Sulfonimid (Tos)₂NH **116** wurde von *Kütt* und *Leito* auch der pK_s -Wert des *para*-unsubstituierten Benzolsulfonimides (C₆H₅–SO₂)₂NH **248** in Acetonitril ermittelt (Abb. 6.86).

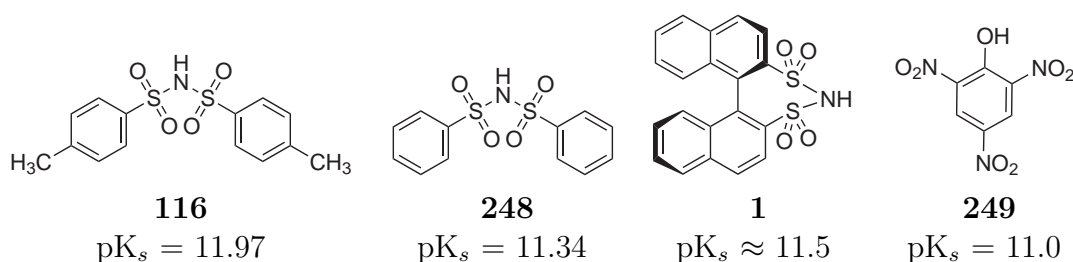


Abbildung 6.86: Von *Kütt* und *Leito* bestimmte pK_s -Werte für Sulfonimide in Acetonitril [41].

Da beide Verbindungen BINBAM strukturell sehr ähnlich sind, lässt sich auch eine ähnlicher pK_s -Wert für BINBAM ableiten. Mit einem geschätzten pK_s -Wert von 11.5 ist BINBAM saurer als das Sulfonimid **116**, was auch die Katalyseergebnisse in Tab. 5.8, S. 92 bestätigen. BINBAM ist damit in etwa so sauer wie Pikrinsäure **249**, welche jedoch aufgrund des hohen Gefahrenpotenzials nicht wasserfrei verfügbar ist.

7 Ausblick

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Synthesen zur Darstellung von Sulfonsäuren, zur Umsetzung von Sulfonsäuren zu Sulfonimiden und zur Herstellung des BINBAM-Gerüsts stellen die Grundlagen für eine neue Generation von Katalysatoren da.

Ein Anwendungsfeld für chirale Brønstedtsäuren außerhalb der Katalyse konnte für die nach Neutralisation erhältlichen chiralen Lithiumsalze gefunden werden. Lithiumsalze sind wichtige Elektrolyte für Lithiumbatterien und Akkumulatoren. Um Kapazität, Lebensdauer und Sicherheit der Lithiumakkumulatoren zu verbessern, sind unterschiedliche Ansätze verfolgt wurden.

Ein vielversprechender Ansatz zur Verbesserung von Lithiumakkumulatoren sind Lithium-Polymer-Akkumulatoren. Wie beim Lithium-Ionen-Akkumulator besteht die Kathode aus Graphit und die Anode aus Lithiumoxiden (LiCoO_2 , LiNiO_2 oder LiMn_2O_4). Im Gegensatz zu ersteren enthalten Lithium-Polymer-Akkumulatoren aber keinen flüssigen Elektrolyten, sondern einen auf Polymerbasis, der als feste bis gelartige Folie vorliegt. Ein entscheidender Nachteil ist jedoch, dass die Ionenwanderungsgeschwindigkeit im Polymer erst ab einer Betriebstemperatur von 60°C hoch genug ist, um eine ausreichende Stromstärke aus dem Akkumulator entnehmen zu können. Eine Möglichkeit, die Ionenwanderungsgeschwindigkeit in einem Feststoff zu erhöhen, ist die Einführung von Ionenkanälen im Polymer.

Wie aus der Kristallstruktur von (*R*)-BINBAM **1** hervorgeht [1], bildet (*R*)-BINBAM **1** mit Diethylether eine helikale Struktur, in welcher der Ether von (*R*)-BINBAM **1** Molekülen umgeben ist. In einem Lithiumsalz würde diese helikale Anordnung zu einem Ionenkanal führen, wodurch die Ionenwanderungsgeschwindigkeit der Lithiumatome deutlich erhöht werden sollte (Abb. 7.1, S. 148).

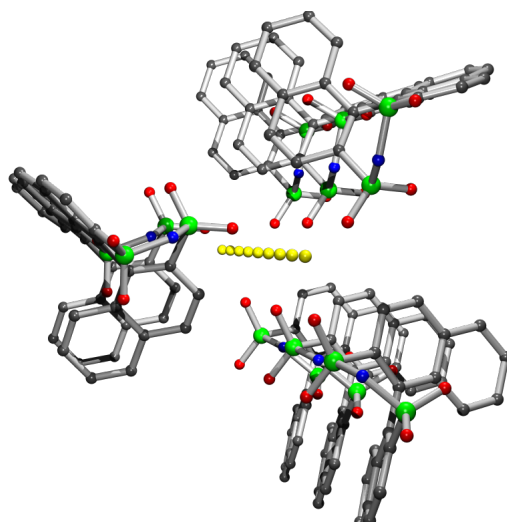


Abbildung 7.1: Schematische Darstellung eines Ionenkanals durch die helikale Anordnung des Lithiumsalzes von (*R*)-BINBAM **1**, basierend auf dessen Kristallstruktur.

So wären höhere Energie- und Leistungsdichten bei zugleich geringeren Betriebstemperaturen möglich, was einen entscheidenden Nachteil der Polymerakkumulatoren beheben könnte.

Das größte Anwendungspotential für die Klasse der BINBAM-Derivate liegt jedoch in der enantioselektiven Katalyse. Obwohl (*R*)-BINBAM **1** selber in dieser Arbeit keine enantioselektive Induktion zeigen konnte, hat die auf BINBAM aufbauende Katalysatorfamilie mit 3,3'-Substituenten bereits herausragendes geleistet. *List et al.* [121] zeigten mit einem 3,5-Bis(trifluormethyl)aryl-derivat von BINBAM erstmalig die Aktivierung von nicht konjugierten Aldehyden in einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion (Abb. 7.2).

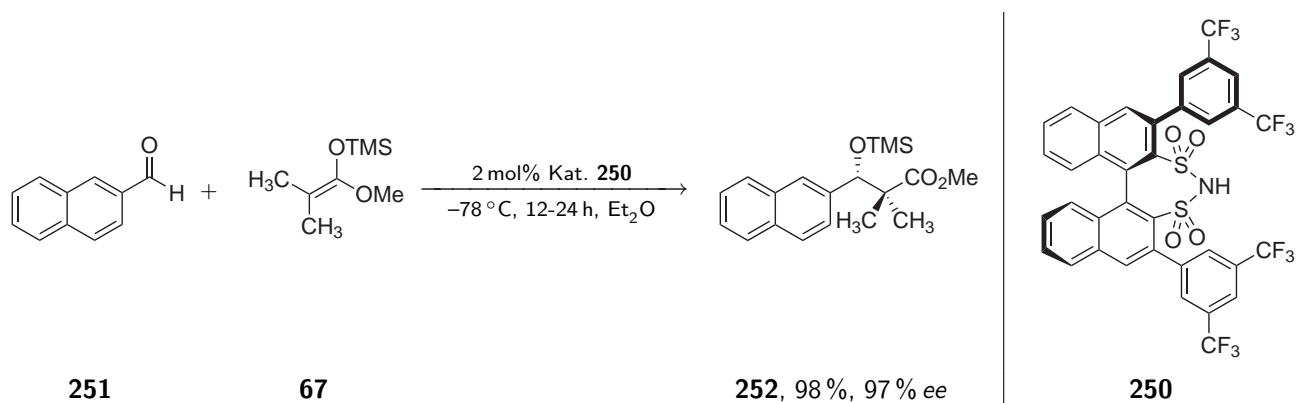


Abbildung 7.2: Katalyse mit BINBAM-Derivaten: Enantioselektive Mukaiyama-Aldol-Reaktion von Aldehyden.

An ausgewählten Substraten wurde die außergewöhnliche Stabilität des Katalysators gezeigt. So konnte an einzelnen Substraten die Katalysatorladung auf 0.02 mol% gesenkt werden und fast 9000 Katalysezyklen ohne Reaktivitätsverlust erhalten werden.

Dies zeigt, dass die Erwartungen an diese Katalysatorklasse nicht zu hoch gesetzt sind und dass ein einfacher Zugang zu 3,3'-substituierten BINBAM-Derivaten höchst erstrebenswert ist. Ausgehend von 3,3'-Diiodo-BINBAM wären über metallorganische Kreuzkupplungen mit Borsäuren nach Suzuki oder mit Stannanen nach Stille fast alle 3,3'-Substituenten der Binaphthylphosphorsäuren auch für BINBAM verfügbar. Eine Auswahl der bisher noch nicht bekannten und besonders attraktiven 3,3'-Derivate von BINBAM ist in Abb. 7.3 gezeigt.

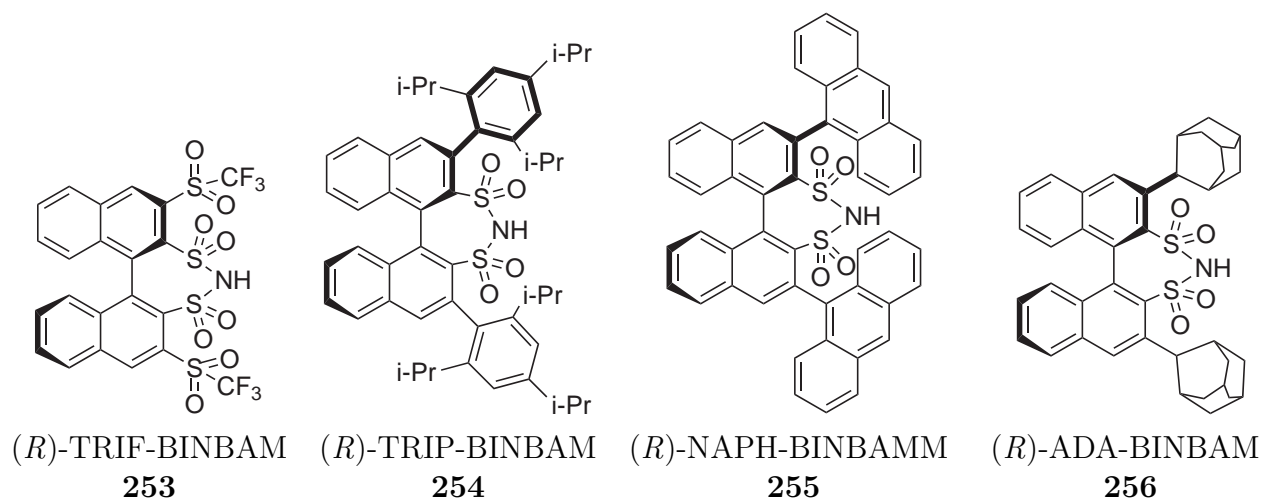


Abbildung 7.3: Auswahl an hoch interessanten 3,3'-substituierten BINBAM-Derivaten.

Abweichend von der Idee, mit einem 3,3'-Substituent den sterischen Anspruch des Liganden zu erhöhen, verfolgt (R)-TRIF-BINBAM **253** das Ziel, die Acidität des Sulfonimides zu erhöhen, indem die Elektronendichte im Aromaten reduziert wird. Dies wäre auch über Substituenten wie Nitril, Nitro oder Triflyl zu erreichen. Ebenfalls hoch interessant wäre eine Perfluorierung des Binaphthylgerüsts. Dies würde die Acidität erhöhen, aber zudem auch den Schmelzpunkt von BINBAM-Salzen erniedrigen, wodurch eine weitere Anwendung als chirales Anion in ionischen Flüssigkeiten entstehen würde. Ein Syntheseansatz für das perfluorierte BINBAM_{pf} **257** findet sich ausgehend vom kommerziell erhältlichen Perfluornaphthyl **258** bereits bis zum Stannan **259** in der Literatur [122] (Abb. 7.4).

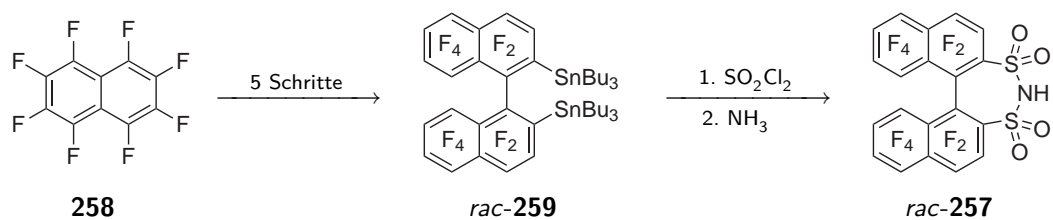


Abbildung 7.4: Synthese von perfluorierten *rac*-BINBAM_{pf} **257** [122].

Aus dem Zinn-Organyl **259** wäre innerhalb von zwei Schritten die Darstellung der Zielverbindung BINBAM_{pf} **257** möglich.

Die Acidität von BINBAM-Derivaten ließe sich zum anderen durch eine Strukturänderung an der Sulfonimidfunktion steigern. Hierfür müssten lediglich zwei Sauerstoffatome mit Yagupolskii-Substituenten ($R=N-SO_2CF_3$) [123] ersetzt werden. Von *Leito et al.* [123] wurde durch Messung der Acidität bereits festgestellt, dass durch Einführung eines Yagupolskii-Substituenten der pK_s -Wert des Sulfonimides um fünf Einheiten abfällt.

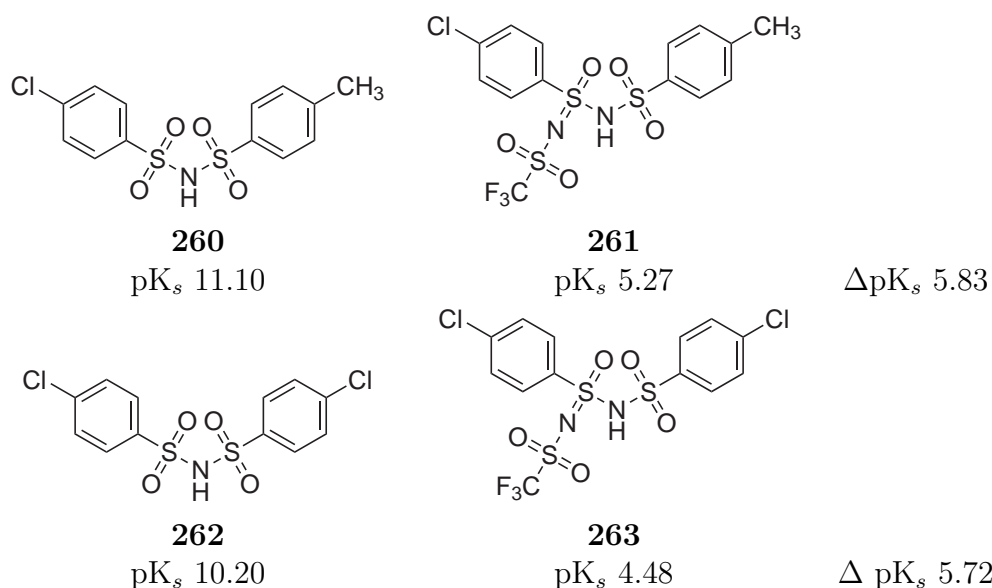


Abbildung 7.5: Sulfonimide mit und ohne Yagupolskii-Substituent zeigen einen pK_s -Unterschied von 5 Einheiten (gemessen in Acetonitril) [123].

Mit Einführung von zwei Yagupolskii-Substituenten sollte sich der pK_s -Wert von (*R*)-BINBAM **1** auf einen Wert von ≈ 2 reduzieren lassen. Würden dazu noch elektronenziehende 3,3'-Substituenten wie ($C\equiv N$, NO_2 , SO_2CF_3) eingeführt, um die aromatische Elektronendichte weiter zu senken, wäre ein pK_s -Wert von 1 durchaus denkbar und so eine chirale "Superbrønstedtsäure" mit vergleichbarer Acidität wie Trifluormethansulfonsäure oder Trifluormethansulfonimid möglich (Abb. 7.6).

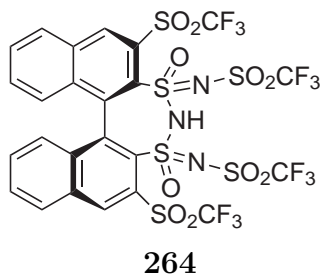


Abbildung 7.6: Motiv einer chiralen "Superbrønstedtsäure" **264** auf Basis von (*R*)-BINBAM **1**.

Mit einer chiralen “Superbrønstedsäure” würde das Anwendungsspektrum für die asymmetrische Brønstedsäurekatalyse um ein beachtliches Substratspektrum erweitert werden können. Die Aktivierung von C-C-Doppelbindung in molekularen Lösemitteln, ist dabei die logische Fortsetzung dieser Arbeit und nur eine von vielen möglichen Anwendungen.

8 Experimenteller Teil

Chemikalien und Lösemittel

Alle verwendeten Chemikalien wurden bei Thermo-Fisher Scientific, Inc. (Acros) oder Sigma-Aldrich Co. erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Säuren und Laugen wurden von der Säureausgabe der chemischen Institute bezogen und ohne Reinigung verwendet. Lösemittel wurden vor Gebrauch über eine 1 m Vigreux-Kolonne destilliert. Trockene Lösemittel wurden durch Destillation unter Argon-Schutzgas über geeignetem Trockenmittel erhalten. Die verwendeten Trockenmittel sind Tab. 8.1 zu entnehmen.

Tabelle 8.1: Verwendete Lösemittel und zugehörige Trocknungsmittel.

Lösemittel	Trocknungsmittel
Tetrahydrofuran	Natrium
Diethylether	Natrium
Dichlormethan	CaH ₂
Acetonitril	CaH ₂
Methanol	Magnesium

Schutzgastechnik

Für Arbeiten unter Schutzgas wurde Argon (Linde AG) der Reinheit 4.6 bzw. 4.8 (99.996 bzw. 99.998 %) verwendet. Einige Arbeiten wurden in einem Handschuhkasten des Typs Unilab Glovebox (1200/780)W (M.Braun Inertgas-Systeme GmbH) durchgeführt. Als Schutzgas diente Argon mit überwachten Sauerstoff- und Wasseranteilen von weniger als 1 ppm.

Mikrowelle

Versuche mit Mikrowellenbestrahlung wurden in einem Mikrowellenofen des Typs Discover LabMate der CEM GmbH durchgeführt. Die Reaktionen wurden in verschlossenen Glasampullen mit Teflonseptum unter Druckkontrolle durch das Mikrowellengerät durchgeführt.

Rotationsverdampfer

Sofern nicht anders vermerkt, wurden Lösemittel am Rotationsverdampfer bei 40 °C Badtemperatur und einer Kühlmitteltemperatur von -2 °C abdestilliert.

Röntgenkristallstrukturanalyse

Geeignete Kristalle wurden mit einem Nonius Kappa CCD Vierkreis-Einkristalldiffraktometer untersucht. Aus den Beugungsdaten wurden mit dem Programmpaket SHELX-97 Strukturlösungen erarbeitet und diese mit den Programmpaketen SHELX-97/SHELX-99 verfeinert. Auswertung und Erstellung der Abbildungen wurden mit dem Programmpaket Platon durchgeführt. Die vollständigen Datensätze sind bei Dr. Jörg Neudörfl hinterlegt.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Shimadzu IR Affinity-1 ATR-Gerät aufgenommen. Es wurden charakteristische Banden des Spektrums aufgelistet. Die Bezeichnung der Banden erfolgte dabei der gängigen Nomenklatur folgend nach ihrer Intensität: w (*weak*), m (*medium*), s (*strong*) mit der Qualifizierung v (*very*) sowie br (*broad*).

Massenspektrometrie

Niedrig aufgelöste *atmospheric pressure ionisation electrospray* (API-ES) Massenspektren wurden an einer LC-MS-Anlage des Typs Agilent 1100 Series mit einem 1100 Series massenselektivem Detektor unter Umgehung der Säule gemessen. Es wurde der m/z -Bereich von 50-800 amu bei einer *stepsizes* von 0.1 detektiert. Als Lösemittel wurde reines Methanol (HPLC-grade) verwendet.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie

Messungen mit Elektronenstoßionisation (EI) wurden an einem Gerät des Typs Finnigan MAT Incos 500 und Messungen mit *electrospray*-Ionisierung (ESI) an einem Gerät des Typs Finnigan MAT 900S durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Alle Routine-NMR-Spektren wurden auf Spektrometern der Firma Bruker Biospin GmbH bei 298 K aufgenommen. Dabei wurden Spektrometer des Typs AC-300 (300.13 MHz Basisfrequenz, Bruker BBI Probenkopf) und DPX-300 (300.13 MHz Basisfrequenz, Bruker

BBI Probenkopf) verwendet. Es wurden überwiegend NMR-Röhrchen der Spezifikation 300 MHz (Norell 506-P) verwendet. Alle NMR-Lösemittel wurden von der Deutero GmbH oder der Euriso-Top GmbH bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Den Lösemitteln DMSO- d_6 und Dichlormethan- d_2 wurde frisch aktiviertes Molsieb 3 Å zugesetzt. Die chemischen Verschiebungen für ^1H , ^2D und ^{13}C sind relativ zu Tetramethylsilan angegeben. Die Referenzierung der Spektren erfolgte dabei durchweg anhand des Lösemittelsignals. Die verwendeten Werte sind Tab. 8.2 zu entnehmen. Die Zuordnung der Resonanzen zu den einzelnen Positionen der Probenmoleküle wurde anhand von $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ -HMQC und $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ -HMBC-Spektren durchgeführt. Für nicht eindeutig zuzuordnende Signale sind Alternativen angegeben. Die Bezeichnung der Signale folgt durchweg der sichtbaren Multiplizität im Spektrum. Dabei wurden die Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), m (Multipllett) verwendet.

Tabelle 8.2: Verwendete chemische Verschiebungen der NMR-Lösemittel.

Lösemittel	$\delta_{^1\text{H}}$ / ppm	$\delta_{^{13}\text{C}}$ / ppm
DMSO- d_6	2.49	39.5
CDCl_3	7.26	77.0
CD_3OD	4.78, 3.31	49.2
D_2O	4.67	–

Schmelzpunktsbestimmungen

Schmelzpunkte wurden an einem Büchi Schmelzpunktbestimmungsapparat nach *Tottoli* in offenen Glaskapillaren bestimmt. Es wurde ungeeichte Thermometer verwendet und keine Korrektur des Schmelzpunkts durchgeführt.

Elementaranalysen

Analysen der elementaren Zusammensetzung (CHN-Analyse) wurden an einem Gerät des Typs Vario EL der Elementar Analysensysteme GmbH durchgeführt. Alle Proben wurden für 2 d in einem Vakuum von ca. $5 \cdot 10^{-4}$ mbar getrocknet.

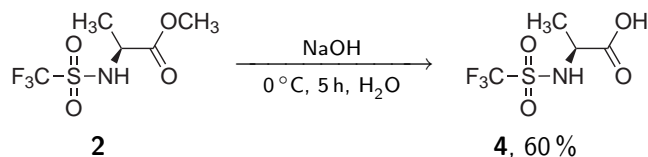
Bestimmung der optischen Rotation

Bestimmung des Drehwertes wurden an einem Polarimeter des Typs Perkin Elmer 343plus durchgeführt. Dazu wurden Maßlösungen der elementaranalysenreinen Proben in je 2 mL trockenem Lösemittel hergestellt. Die Messungen erfolgten thermostatisiert auf 20 °C in einer Küvette mit 100 mm optischer Weglänge nach Korrektur für den

Blindwert des Lösemittels. Die verwendete Wellenlänge λ von 589 nm entspricht der Na-D-Linie.

8.1 Monosulfonamide

8.1.1 *N*-(Trifluormethylsulfonyl)alanin (TRE239)



In einem 50 mL Kolben wurden 3.02 g (12.9 mmol, 1.00 eq) *N*-(Trifluormethylsulfonyl)-alaninmethylester **2** in 25 mL einmolarer Natronlauge gelöst und bei 0 °C für 5 h gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Startmaterials **2** wurde die Lösung mit konz. HCl auf pH 2-3 angesäuert und anschließend viermal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **4** konnte in 1.70 g (7.69 mmol, 60 %) Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.70 g, 7.69 mmol, 60 %

Habitus: farbloser Feststoff

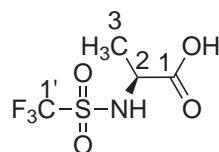
Summenformel: C₄H₆F₃NO₄S

Molare Masse: 221.15 g/mol

Schmelzpunkt: 68 °C

Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -18.6^\circ$ (Acetonitril)

FT-IR: (ATR) ν = 673 (m), 850 (w), 879 (w), 916 (w), 983 (m),
(charakt.) 1056 (s), 1087 (m), 1138 (s), 1190 (s), 1232 (m), 1280 (w),
1321 (w), 1377 (m), 1421 (w), 1469 (w), 1705 (m), 2532 (w),
3199 (w), 3313 (w).

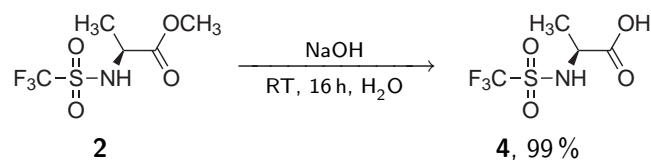


^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 1.62 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 3H; H-3), 4.44 (quint; $^3J_{\text{H,H}}=7.6$ Hz; 1H; H-2), 6.02 (d; $^1J_{\text{N,H}}=8.7$ Hz; 1H; N-H), 9.38-9.90 (vbs; 1H; O-H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 19.8 (s; C-3), 52.5 (s; C-2), 119.3 (q; $^1J_{\text{C,F}}=329$ Hz; C-1), 176 (s; C-1').

Literatur: K. Fukumoto, H. Ohno, LCST-Type phase changes of a mixture of water and ionic liquids derived from amino acids, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1852–1855, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1884–1887.

8.1.2 *N*-(Trifluormethylsulfonyl)alanin (TRE338)

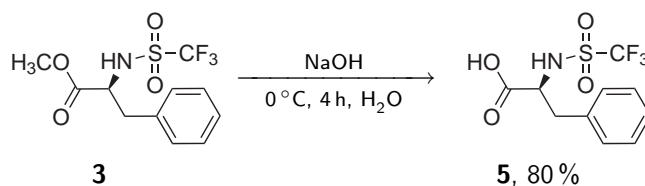


Es wurden 10.0 g (42.6 mmol, 1.00 eq) *N*-(Trifluormethylsulfonyl)alaninmethylester **2** und 6.8 g (170 mmol, 4.00 eq) Natronlauge in 50 mL Wasser für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 4 Äquivalenten eines sauren Ionenaustauschers (Lewatit MonoPlus SP-112) protoniert. Nach Entfernen des Wassers unter vermindertem Druck konnten 9.30 g (42.1 mmol, 99 %) des Produktes **4** als farblosen Feststoffes erhalten werden.

Ausbeute: 9.30 g, 42.1 mmol, 99 %

Habitus: farbloser Feststoff

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE239, S. 157.

8.1.3 *N*-(Trifluormethylsulfonyl)phenylalanin (TRE238)

In 25 mL einmolarer Natronlauge in Wasser wurden 2.50 g (8.00 mmol, 1.00 eq) Trifluormethylsulfonyl-L-Phenylalaninmethylester **3** bei 0 °C für 4 h gerührt. Die Lösung wurde anschließend mit konz. HCl angesäuert und viermal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **5** konnte in einer Ausbeute von 1.90 g, (6.39 mmol, 80 %) als leicht gelber Feststoff gewonnen werden.

Ausbeute: 1.90 g, 6.39 mmol, 80 %

Habitus: leicht gelber Feststoff

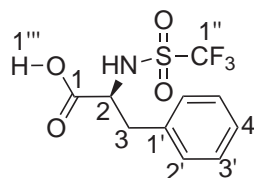
Summenformel: C₁₀H₁₀F₃NO₄S

Molare Masse: 297.25 g/mol

Schmelzpunkt: 120 °C,

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^{\circ}\text{cm}^2\text{g}^{-1} = +36.8^{\circ}$ (Acetonitril)

FT-IR: (ATR) $\nu = 601\text{ (s)}, 648\text{ (m)}, 663\text{ (m)}, 700\text{ (m)}, 731\text{ (m)}, 756\text{ (m)}, 796\text{ (w)}, 827\text{ (m)}, 840\text{ (m)}, 948\text{ (w)}, 968\text{ (w)}, 1082\text{ (m)}, 1097\text{ (s)}, 1145\text{ (s)}, 1174\text{ (s)}, 1199\text{ (s)}, 1232\text{ (m)}, 1369\text{ (m)}, 1390\text{ (m)}, 1708\text{ (m)}, 1743\text{ (m)}, 3145\text{ (bw)}, 3325\text{ (w)}$.

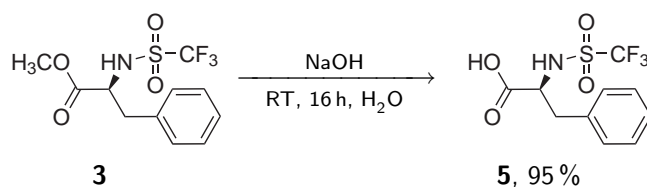


¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁) $\delta = 3.23\text{ (d; } ^3J_{\text{H,H}}=5.5\text{ Hz; 2H; H-3)}, 4.59\text{ (m; 1H; H-2)}, 5.50\text{ (dd; } ^3J_{\text{H,H}}=4.2\text{ Hz; 1H; N-H)}, 7.1\text{--}7.4\text{ (m; 5H; H-2',H-3',H-4')}, 10.2\text{ (bs; 1H; O-H)}$.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 39.1 (s; C-3), 57.6 (s; C-2), 119.3 (q; $^1J_{\text{C,F}}=318$ Hz; C-1''), 128.0 (s; C-4'), 129.0 (s; C-3'), 129.5 (s; C-2'), 133.3 (s; C-1'), 175 (s; C-1').

Literatur: K. Fukumoto, H. Ohno, LCST-Type phase changes of a mixture of water and ionic liquids derived from amino acids, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1852–1855, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1884–1887.

8.1.4 *N*-(Trifluormethylsulfonyl)phenylalanin (TRE339)

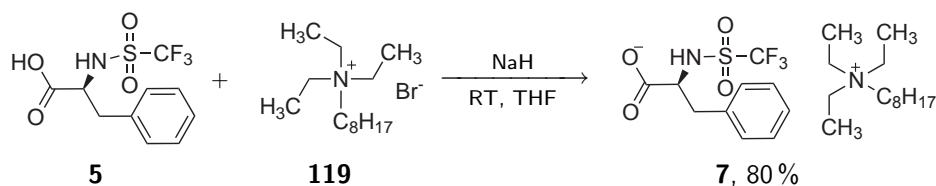


10.0 g (32.2 mmol, 1.00 eq) Trifluormethylsulfonyl-(*L*)-phenylalaninmethylester **3** und 5.10 g (129 mmol) Natronlauge wurden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 4 Äquivalenten eines sauren Ionenaustauscher (Lewatit MonoPlus SP-112) protoniert. Nach Entfernen des Wassers unter vermindertem Druck wurden 9.10 g (30.6 mmol, 95 %) des Produktes **5** als leicht gelber Feststoff isoliert.

Ausbeute: 9.10 g, 30.6 mmol, 95 %

Habitus: leicht gelber Feststoff

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE238, S. 159.

8.1.5 [2228N]Tf-*L*-Phe-OH (TRE244)

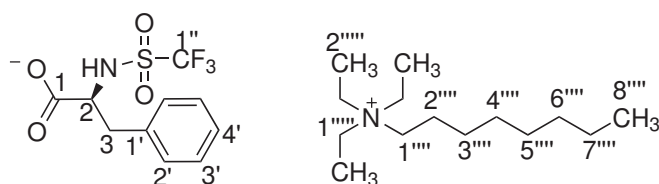
In 25 mL abs. THF wurden 1.00 g (3.36 mmol, 1.00 eq) *L*-*N*-Trifluormethylsulfonylphenylalanin **5** und 134 mg Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl, effektive Menge: 80.4 mg, 3.35 mmol, 1.00 eq) gerührt bis zu Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend wurde das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in 10 mL MeCN aufgenommen. Es wurden 3.35 mL (1.00 eq) einer einmolaren Lösung von 6.76 g, (22.7 mmol) Octyltriethylammoniumbromid **119** in 23 mL Dichlormethan zugegeben und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierende milchige Suspension wurde in Wasser aufgenommen. Das Zweiphasengemisch wurde mit 25 mL Dichlormethan versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit je 20 mL Wasser gewaschen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Feinvakuum getrocknet. Eine Probe wurde in Wasser gelöst und mit AgNO₃ auf Halogenide getestet, worauf keine Trübung zu erkennen war. Es konnten 1.38 g (2.70 mmol, 80 %) des Produktes **7** als schwach gelbe Flüssigkeit isoliert werden.

Ausbeute: 1.38 g, 2.70 mmol, 80 %
 Habitus: schwach gelbe Flüssigkeit

Summenformel: C₂₄H₄₁F₃N₂O₄S
 Molare Masse: 510.65 g/mol

ESI-MS MS: $m/z = 214.2$ (K⁺)
 (pos., charakt.)

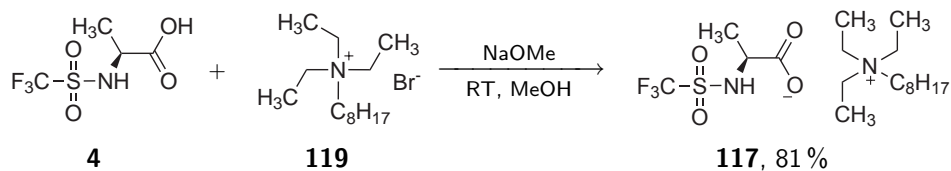
ESI-MS MS: $m/z = 296.0$ (A⁻).
 (neg., charakt.)



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = Anion: 2.74-2.90 (m; 2H; H-3), 3.94-4.04 (m; 1H; H-2), 7.08-7.27 (m; 5H; H-2', H-3', H-4'), 9.18 (bs; 1H; N-H). Kation: 0.87 (m; 3H; H-8'''), 1.08-1.20 (m; 9H; H-2'''), 1.20-1.36 (m; 10H; H-3''', H-4''', H-5''', H-6''', H-7'''), 1.48-1.61 (m; 2H; H-2''), 3.06-3.14 (m; 2H; H-1''), 3.22 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 6H; H-1''').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = Anion: 52.5 (s; C-3), 61.2 (s; C-2), 120.9 (q; $^1J_{\text{C,F}}=329$ Hz; C-1''), 126.6 (s; C-4'), 128.3 (s; C-3'), 129.9 (s; C-2'), 138.6 (s; C-1'), 174.1 (s; C-1), Kation: 7.7 (s; C-2'''), 14.3 (s; C-8'''), 21.5 (s; C-2'''), 22.6, 26.3, 29.1, 31.0 (s; C-3''', C-4''', C-5''', C-6''', C-7'''), 52.4 (s; C-1'''), 56.4 (s; C-1'''),

8.1.6 [2228N]Tf-L-Ala-OH (TRE251)

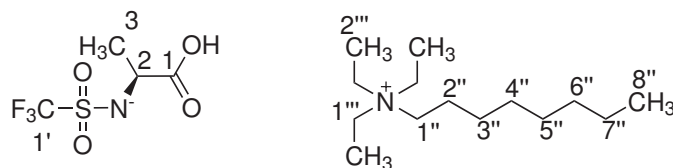


In 25.0 mL Methanol wurden 1.10 g (5.00 mmol, 1.00 eq) L-(*N*-Trifluormethylsulfonyl)-alanin **4** und 270 mg (5.00 mmol, 1.00 eq) Natriummethoxid gelöst. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurden 1.47 g (5.00 mmol, 1.00 eq) Octyltriethylammoniumbromid als einmolare Lösung in Dichlormethan zugegeben. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mehrfach mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser negativ auf einen Test für Halogenide mit AgNO_3 reagierte. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und 1.77 g (4.07 mmol, 81 %) des Produktes **117** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.77 g, 4.07 mmol, 81 %
 Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

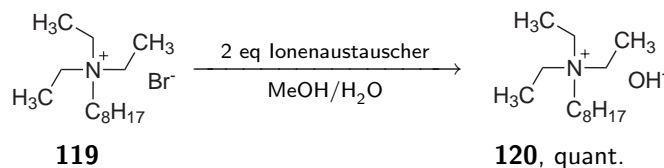
Molare Masse: 434.56 g/mol



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = Anion: 1.3 (d; $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz; 3H; H-3), 3.80-3.95 (m; 1H; H-2), 9.79 (bs; 1H; H-3). Kation: 0.85 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 3H; H-8''), 1.10-1.24 (m; 9H; H-2''), 1.21-1.38 (m; 10H; H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7''), 1.48-1.64 (m; 2H; H-2''), 3.02-3.12 (m; 2H; H-1''), 3.22 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 6H; H-1'').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = Anion: 22.1 (s; C-3), 54.3 (s; C-2), 122.5 (q; $^1J_{\text{C,F}}=324$ Hz; C-1'), 175.7 (s; C-1). Kation: 7.7 (s; C-2''), 14.5 (s; C-8''), 21.5 (s; C-2''), 22.7 (s; C-3''), 26.4 (s; C-4''), 29.0 (s; C-5''), 31.7 (s; C-6''), 35.3 (s; C-7''), 52.5 (s; C-1''), 56.6 (s; C-1'').

8.1.7 Versuche zum Br^-/OH^- Austausch am Octyltriethylammoniumbromid (TRE377a)



13.6 g (46.2 mmol, 1.00 eq) Octyltriethylammoniumbromid **119** wurden in 4.62 mL bi-distilliertem Wasser gelöst und so eine 10 molare Lösung in Wasser hergestellt. Diese diente als Ausgangslösung für die folgenden Experimente:

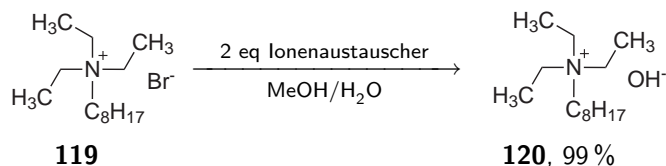
1 mL einer 10 molaren Lösung des Ammoniumbromids **119** wurde mit bidestilliertem Wasser auf 1 L verdünnt und somit eine 0.01 molare Lösung hergestellt. Der Bromidgehalt der Stammlösung wurde mittels Ionenchromatograph bestimmt um einen Referenzwert zu erhalten.

Theoretische Ausbeute des Halogenidgehaltes: $0.01 \text{ mol/L} * 79.9 \text{ g/mol} = 790 \text{ mg/L}$. Gefunden: 783 mg/L

In sechs Säulen wurden je 25 mL Ionenaustauscher (Merck, stark basischer Ionenaustauscher III, OH^- -Form) gepackt und mit 50 mL bidestilliertem Wasser gespült. Anschließend wurden entsprechend der unten aufgeführten Tabelle unterschiedliche Mengen des Bromidsalzes **119** aufgetragen und mit bidestilliertem Wasser langsam bei einer Tropfgeschwindigkeit von 2 Tropfen pro Sekunde eluiert. Die erhaltene Lösung wurde auf eine Konzentration von 0.01 mol/L verdünnt und der Bromidgehalt mittels Ionenchromatographie bestimmt.

Versuch	Ionenaustauscher [mmol]	Br-Salz 119 [eq]	Halogenidgehalt [mg/L]
1	25	1	35
2	25	$1/2$	2
3	25	$1/5$	0
4	25	$1/10$	0
5	25	$1/25$	0
6	25	$1/50$	0

8.1.8 Darstellung von Octyltriethylammoniumhydroxid (TRE377b)



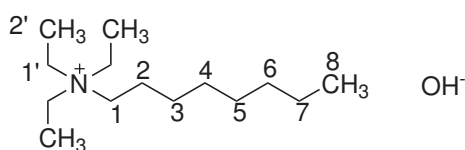
Eine Lösung von 1.00 g (3.40 mmol, 1.00 eq) Octyltriethylammoniumbromid **119** wurde in 3 mL durch Osmose gereinigtem Wasser gelöst und über 2 eq basischen Ionenaustauscher zum Hydroxid **120** umgesetzt. Nachdem die eluierende Lösung pH-identisch mit dem eingesetzten Wasser war, wurde für eine analytische Probe das Wasser unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **120** wurde in einer Ausbeute von 730 mg (3.19 mmol, 99 %) als leicht gelbes Öl erhalten. Für die weitere Verwendung wurde das Produkt **120** als Lösung in Wasser gelagert.

Ausbeute: 730 mg, 3.19 mmol, 99 %

Habitus: leicht gelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{33}\text{NO}$

Molare Masse: 231.56 g/mol

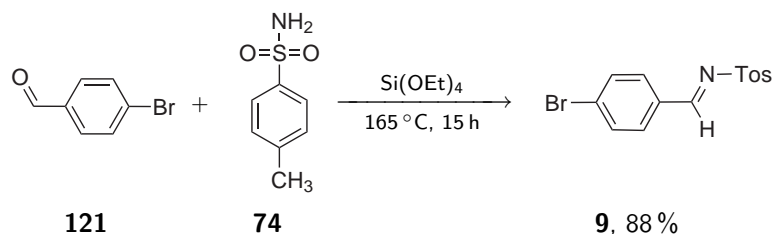


^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 0.86$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.8$ Hz; 3H; H-8). 1.09-1.20 (m; 9H; H-2'), 1.22-1.35 (m; 10H; H-3,H-4,H-5,H-6,H-7), 1.52-1.64 (m; 2H; H-2), 3.07-3.17 (m; 2H; H-1), 3.20-3.30 (m; 6H; H-1'), Das OH-Proton konnte nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.8$ (s; C-2'), 14.5 (s; C-8), 21.5 (s; C-2), 22.7 (s; C-3), 26.4 (s; C-4), 28.9 (s; C-5), 31.71 (s; C-6), 35.3 (s; C-7), 52.5 (s; C-1), 56.6 (s; C-1').

8.2 Katalyse in ionischen Flüssigkeiten

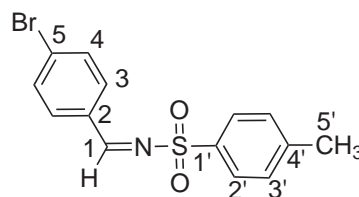
8.2.1 *N*-(4-Brombenzyliden)-4-methyl-benzolsulfonamid (TRE221)



10.0 g (54.1 mmol, 1.00 eq) 4-Brombenzaldehyd **121** wurden mit 9.26 g (54.1 mmol, 1.00 eq) *p*-Toluolsulfonamid **74** und 12.6 mL (11.8 g, 56.8 mmol, 1.05 eq) Tetraethoxysilan versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 15 h auf 165 °C erhitzt. Entstehendes Ethanol wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde nach Abkühlen in Ethylacetat aufgenommen, SiO_2 abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließend wurde aus einer Mischung von Pentan und Ethylacetat (1:1) umkristallisiert. Das Produkt **9** wurde in einer Ausbeute von 16.1 g (47.6 mmol, 88 %) als hellgelber Feststoff isoliert.

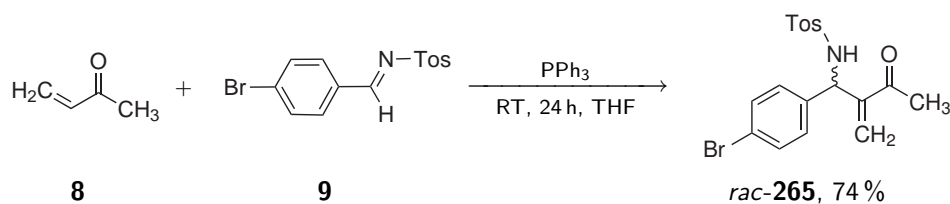
Ausbeute: 16.1 g, 47.6 mmol, 88 %

Habitus:	hellgelbe Kristalle
Summenformel:	$C_{14}H_{12}BrNO_2S$
Molare Masse:	338.22 g/mol
Elementar-analyse:	Gefunden C: 49.69 %, H: 3.65 %, N: 3.9 % Berechnet C: 49.72 %, H: 3.58 %, N: 4.1 %
Schmelzpunkt:	114 °C, (Lit.: 116 °C [124])



$^1\text{H-NMR}$:	(300 MHz, DMSO- d_6) δ = 2.41 (s; 3H; H-5'), 7.47 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz; 2H; H-3'), 7.79 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 2H; H-4), 7.85 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz; 2H; H-2'), 7.96 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 2H; H-3), 9.16 (s; 1H; H-1).
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$:	(75 MHz, DMSO- d_6) δ = 21.1 (s; C-5'), 127.7 (s; C-2'), 129.3 (s; C-4), 130.1 (s; C-3'), 131.3 (s; C-3), 132.4 (s; C-4'), 132.8 (s; C-2), 134.6 (s; C-1'), 144.7 (s; C-5), 170.6 (s; C-1),
Literatur:	R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, Highly enantioselective Aza-Baylis-Hillman reaction in a chiral reaction medium, <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> 2006 , <i>45</i> , 3689–3692, <i>Angew. Chem.</i> 2006 , <i>118</i> , 3772–3775.

8.2.2 Darstellung des Aza-Baylis-Hilmann Produktes (TRE242)



In 1.0 mL absolutiertem THF wurden 13 mg (50.0 μmol , 0.10 eq) Triphenylphosphin und 169 mg (500 μmol , 1.00 eq) *N*-(4-Brombenzyliden)-4-methyl-benzolsulfonamid **9** gelöst. Anschließend wurden 41.0 μL (35.0 mg, 500 μmmol , 1.00 eq) Methylvinylketon **8** zugegeben und die Reaktion 24 h gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde über ^1H -NMR Spektroskopie die Ausbeute bestimmt. Hierzu wurde eine kleine Probe der Reaktionsmischung in $\text{DMSO}-d_6$ gelöst und zur Umsatzberechnung die Singulettssignale bei 2.41 und 2.13 ppm integriert. Der verbleibende Rückstand wurde zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses mit Hexan/*i*-PrOH (85:15, 1 mL) extrahiert und die Lösung direkt mittels chiraler HPLC analysiert.

Stationäre Phase: Säule OD-H

Laufmittel: Hexan/*i*-PrOH (85:15)

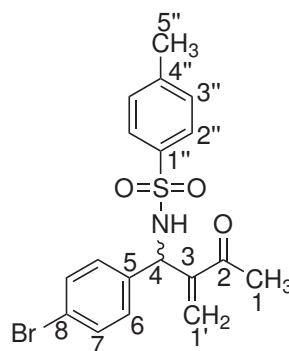
Retentionszeit der Enantiomere von **265**: $\tau_R = 35.04$ min und $\tau_S = 38.98$ min

Ausbeute: 152 mg, 370 μmmol , 74 %

Habitus: hellgelbes Pulver

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3\text{S}$

Molare Masse: 408.31 g/mol

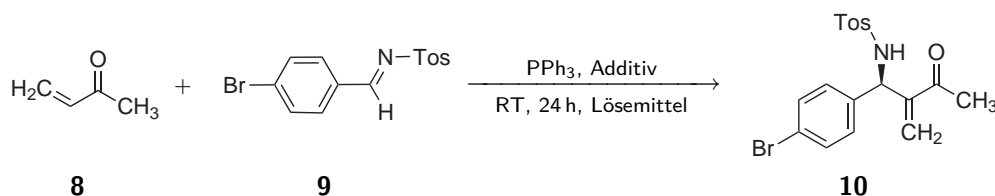


^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_6) δ = 2.13 (s; 3H; H-1), 2.38 (s; 3H; H-5''), 5.19 (d; $^2J_{\text{H,H}}$ =9.1 Hz; 1H; H-1a'), 5.71 (d; $^2J_{\text{H,H}}$ =9.1 Hz; 1H; H-1b'), 6.06 (s; 1H; H-4), 6.09 (s; 1H; NH), 6.98 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =7.8 Hz; 2H; H-2''), 7.26 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.0 Hz; 2H; H-6), 7.31 (dd; $^3J_{\text{H,H}}$ =7.8 Hz, $^4J_{\text{H,H}}$ =2.0 Hz; 2H; H-3''), 7.62 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.0 Hz; 2H; H-7).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 21.0 (s; C-5''), 25.7 (s; C-1), 57.8 (s; C-4), 121.0 (s; C-1'), 126.6 (s; C-3), 127.7 (s; C-1'), 127.9 (s; C-5), 129.0 (s; C-2''/3''), 130.9 (s; C-6/7), 136.8 (s; C-2''/3''), 137.5 (s; C-6/7), 143.0 (s; C-4'), 145.6 (s; C-8), 198.2 (s; C-2).

Literatur: R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, Highly enantioselective Aza-Baylis-Hillman reaction in a chiral reaction medium, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689–3692, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3772–3775.

8.2.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Aza-Baylis-Hillmann Reaktion (TRE245)



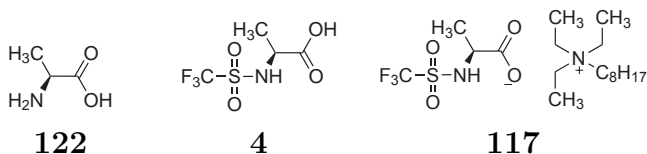
42.3 mg (125 μmol , 1.00 eq) *N*-(4-Brombenzyliden)-4-methyl-benzolsulfonamid **9** und 3.30 mg (12.5 μmol , 0.10 eq) Triphenylphosphin sowie (12.5 μmol , 0.10 eq) Additiv wurden in 1 mL des Lösemittels gelöst oder suspendiert. Nach Zugabe von 12.5 μL (10.5 mg, 150 μmol , 1.20 eq) Methylvinylketon **8** wurde die Reaktionsmischung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde über ^1H -NMR Spektroskopie die Ausbeute bestimmt. Hierzu wurde eine kleine Probe der Reaktionsmischung in $\text{DMSO}-d_6$ gelöst und zur Umsatzberechnung die Singulettssignale bei 2.41 und 2.13 ppm integriert. Der verbleibende Rückstand wurde in 5 mL einer 1:1 Mischung von Wasser und Methanol gelöst. Weiteres Methanol wurde solange zudosiert, bis die Reaktionsmischung aufklarte. Nach einem Austausch des Kations an 3 eq Austauscherharz,

wurden alle flüchtigen Substanzen unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit HPLC-Laufmittel extrahiert und anschließend mit der erhaltenen Lösung das Enantiomerenverhältnis bestimmt. Die Ergebnisse der Katalysereaktionen sind in Tabelle Tab. [8.12](#), [S. 170](#) dargestellt.

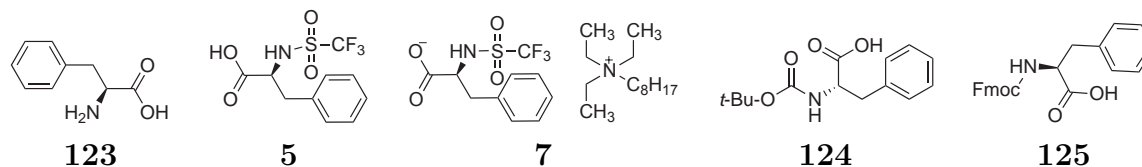
Tabelle 8.12: Ergebnisse der Aza-Baylis-Hillman Reaktion mit chiralen ILs und Additiven.

Nr.	Additiv	mol%	Lösemittel	Umsatz [%]	ee [%]
Alanin Derivate					
	122	10	THF	98.0	5.3
	4	10	THF	75.7	rac
	117	10	THF	73.5	rac
	–	–	117	20.6	14.6
Phenylalanin Derivate					
	123	10	THF	89.2	7.0
	5	10	THF	87.7	30.5
	7	10	THF	74.6	3.8
	–	–	7	74.4	rac
	124	10	THF	94.0	2.5
	125	10	THF	95.0	rac
Andere Aminosäurederivate					
	126	10	THF	94.0	2.5
	127	10	THF	75.0	6.4
	128	10	THF	89.6	rac
Racemischer Standard ohne Additive					
	–	–	THF	48.2	rac
<i>R/S</i> -Vergleich					
	129	10	THF	83.5	4.1
	130	10	THF	80.2	2.7

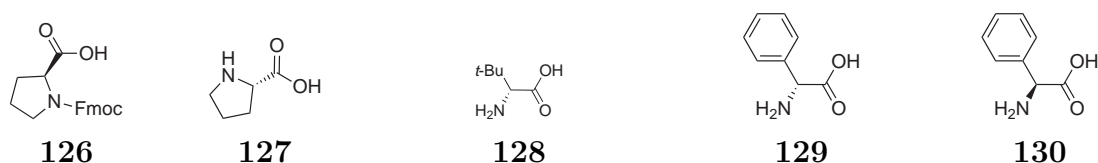
Alaninderivate



Phenylalanin Derivate

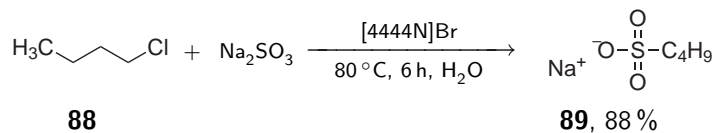


Andere Aminosäurederivate



8.3 Sulfonsäuren aus Halogenalkanen

8.3.1 Natriumbutan-1-sulfonat (TRE168)



In einem 50 mL Kolben wurden 20 mL Wasser vorgelegt und hierzu 7.20 g (57.0 mmol, 3.00 eq) Natriumsulfit und 306 mg (0.95 mmol, 0.05 eq) Tetrabutylammoniumbromid gegeben. Nach Bildung einer homogenen Lösung erfolgte die Zugabe von 2.00 mL (1.76 g, 19.0 mmol, 1.00 eq) 1-Chlorbutan **88**. Die Suspension wurde für 6 h auf 80 °C erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Wasser unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 mL Ethanol aufgenommen. Nach Filtration in der Siedehitze wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und 2.67 g (16.7 mmol, 88 %) des Produktes **89** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.67 g, 16.7 mmol, 88 %

Habitus: farbloses Pulver

Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_9\text{NaO}_3\text{S}$

Molare Masse: 160.16 g/mol

Elementar- Gefunden C: 30.00 %, H: 5.66 %, N: 0.99 %

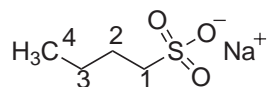
analyse: Berechnet C: 29.83 %, H: 5.66 %, N: 0.00 %

Schmelzpunkt: $>230^\circ\text{C}$

ESI-ES MS: $m/z = 137.0 (\text{A}^-)$.

(neg., charakt.)

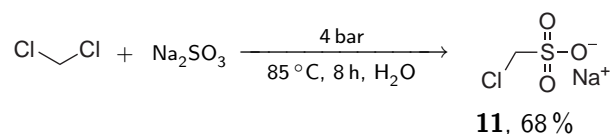
FT-IR: (ATR) $\nu = 596(\text{m}), 719(\text{s}), 759(\text{w}), 1055(\text{s}), 1176(\text{s}),$
(charakt.) $1217(\text{s}), 2872(\text{w}), 2908(\text{w}), 2933(\text{w}), 2958(\text{w}).$



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 0.85$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 3H; H-4), 1.23-1.4 (m; 2H; H-3), 1.47-1.62 (m; 2H; H-2), 2.34-2.48 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 2H; H-1).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 14.3$ (s; C-4), 22.1 (s; C-3), 27.7 (s; C-2), 51.7 (s; C-1).

8.3.2 Natriumchlormethansulfonat (TRE225)



Eine Natriumsulfitlösung von 37.8 g (300 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfit in 150 mL Wasser wurde mit 57.7 mL (900 mmol, 3.00 eq) Dichlormethan versetzt und für 8 h unter starkem Rühren im 600 mL Autoklaven auf 85 °C erhitzt. Hierbei stieg der Druck auf 4 bar. Nach Abkühlen des Autoklaven auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsischung unter vermindertem Druck von den Lösemitteln befreit. Es blieb ein farbloser Feststoff zurück, welcher in wenig heißem Wasser gelöst und tropfenweise in siedendes Methanol eingetragen wurde. Hierbei fiel der Großteil vom nicht reagierten Natriumsulfit aus. Die methanolische Lösung wurde siedend filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Es verblieb ein farbloser Feststoff von Natrium-chlormethansulfonat mit Verunreinigungen durch Natriumsulfit und Natriumchlorid. Das Produkt wurde mit Ethanol in der Siedehitze durch einen Kolloidalfilter filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Es konnten 31.0 g (203 mmol, 68 %) des Produktes **11** als farbloses Pulver isoliert werden.

Ausbeute: 31.0 g, 203 mmol, 68 %

Habitus: farbloses Pulver

Summenformel: $\text{CH}_2\text{ClNaO}_3\text{S}$

Molare Masse: 152.53 g/mol

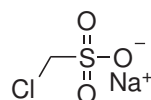
Elementar- Gefunden C: 7.88 %, H: 1.49 %, N: 0.00 %

analyse: Berechnet C: 7.87 %, H: 1.48 %, N: 0.00 %

Schmelzpunkt: >230 °C (Literatur: 256 °C [125])

ESI-ES MS: $m/z = 128.9$
(neg., charakt.)

FT-IR: (ATR) $\nu = 584$ (s), 727 (m), 746 (m), 1056 (s), 1136 (m),
(charakt.) 1203 (s), 1217 (s), 2962 (w), 3028 (w).

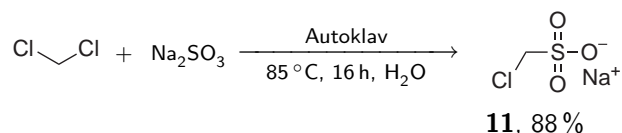


^1H -NMR: (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$) $\delta = 4.42$ (s; 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$) $\delta = 54.2$ Ohne Referenz (s; 1C).

Literatur: R. Lantzsch, A. Marhold, Lehment, Process of the preparation of sulfonic acids, *Patent: DE2545644* **1977**.

8.3.3 Natriumchlormethansulfonat (TRE226)



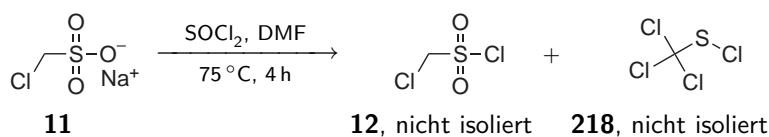
Eine gesättigte Natriumsulfitlösung von 11.0 g (87.0 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfit in 50 mL Wasser wurde mit 16.8 mL (22.2 g, 262 mol, 3.00 eq) Dichlormethan versetzt und für 16 h unter starkem Rühren im Autoklaven auf 85 °C erhitzt. Hierbei stieg der Druck auf 4 bar. Nach Abkühlen des Autoklaven auf Raumtemperatur im Wasserbad wurde die verbleibende Dichlormethan Wasser Mischung unter vermindertem Druck entfernt. Es blieb ein farbloser Feststoff zurück. Dieser wurde mit 200 mL Ethanol im Ultraschallbad behandelt bis der Feststoff zu einem Pulver zerfallen war. Dieses Pulver wurde so oft mit Ethanol ausgekocht und in der Siedehitze filtriert bis kein Feststoff mehr aus dem Ethanol zu isolieren war. Es konnten insgesamt 11.7 g (76.4 mmol, 88 %) des Produktes **11** als farbloser Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 11.7 g, 76.4 mmol, 88 %

Habitus: farbloser Feststoff

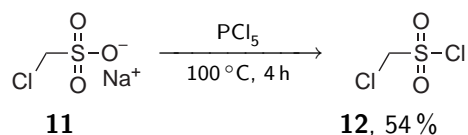
Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE225, S. 172.

8.3.4 Chlormethansulfonylchlorid (TRE224)



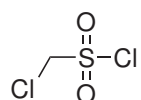
In einem trockenen Kolben wurden 7.60 g (50.0 mmol, 1.00 eq) Natriumchlormethansulfonat **11** vorgelegt. Nach Zugabe von 11.0 mL (17.8 g, 150 mmol, 3.00 eq) Thionylchlorid und 500 μL (472 mg, 6.50 mmol, 0.13 eq) *N,N*-Dimethylformamid wurde 4 h refluxiert. Abschließend wurde fraktioniert destilliert und die gesammelten Fraktionen durch GCMS analysiert. Es konnten keine sauberen Produktfraktionen erhalten werden. Fraktion 1: 2.68 g (tre224a), Fraktion 2: 0.45 g (tre224b), Fraktion 3: 3.20 g (tre244c). In der ersten Fraktion konnte über den Datenbankabgleich der Chromatographiesoftware überwiegend das gewünschte Produkt **12** identifiziert werden. Die Zweite Fraktion enthielt chloriertes DMF, die dritte Fraktion bestand aus Trichlormethansulfonylchlorid **218**.

8.3.5 Chlormethansulfonylchlorid (TRE223)



Zu 4.50 g (29.5 mmol, 1.00 eq) fein gepulvertem Natriumchlormethansulfonat **11** wurden 6.14 g (29.5 mmol, 1.00 eq) Phosphorpentachlorid gegeben. Die Feststoffe wurden ohne Lösemittel durchmischt und mit einem Ölbad auf 100 °C temperiert. Es wurde für vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend bei 20 mbar das entstandene Produkt und Nebenprodukt über eine Claisenbrücke aufgefangen. Das gewonnene Destillat wurde bei 20 mbar erneut fraktioniert destilliert und 2.38 g (16.0 mmol, 54 %) des Produktes **12** bei 76 °C aufgefangen.

Ausbeute:	2.38 g, 16.0 mmol, 54 %
Habitus:	farblose Flüssigkeit
Summenformel:	CH ₂ Cl ₂ O ₂ S
Molare Masse:	148.99 g/mol
Siedepunkt:	76 °C, 20 mbar
FT-IR:	(ATR) ν = 580 (s), 721 (s), 800 (m), 864 (m), 1134 (m),
(charakt.)	1166 (s), 1244 (m), 1371 (s), 2947 (w), 3020 (w).

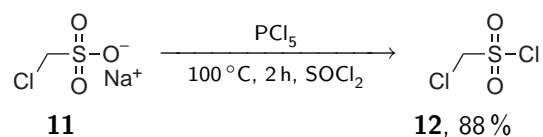


¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 4.99 (s; 2H).

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 65.6 (s; 1C),

Literatur: W. Farrar, Reactions of some arenesulphonyl chlorides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1960**, 1, 3063–3069.

8.3.6 Chlormethansulfonylchlorid (TRE228)

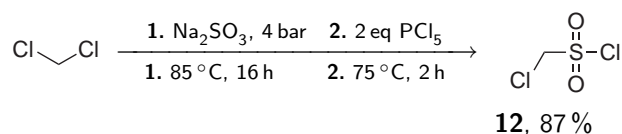


50.0 g (327 mmol, 1.00 eq) Natriumchlormethansulfonat **11** wurden in einem Mörser zu Pulver gemahlen und dieses mit 20.0 mL (32.6 g, 274.0 mmol, 0.83 eq) Thionylchlorid versetzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 68.1 g (327 mmol, 1.00 eq) Phosphor-pentachlorid und die Suspension wurde 2 h bei 75 °C mit einem KPG-Rührer gerührt. Hierbei entstand nach kurzer Zeit aus beiden Feststoffen eine weiße Suspension die sich im Vergleich zum Start sehr gut Rühren ließ. Es wurden bei Normdruck leicht flüchtige Bestandteile abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert. Es konnten 42.6 g (286 mmol, 88 %) des Produktes **12** als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute: 42.6 g, 286 mmol, 88 %
Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE223, S. 174.

8.3.7 Chlormethansulfonylchlorid (TREP007)

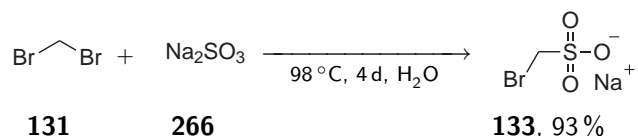


Eine gesättigte Natriumsulfitlösung von 11.0 g (87.3 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfit in 50.0 mL Wasser wurde mit 16.8 mL (22.2 g, 262 mmol, 3.00 eq) Dichlormethan versetzt und für 16 h unter starkem Rühren im Autoklaven auf 85 °C erhitzt. Hierbei stieg der Druck auf etwa 4 bar. Nach Abkühlen des Autoklaven auf Raumtemperatur im Wasserbad wurde die verbleibende Dichlormethan Wasser Mischung unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und ein farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde mit 200 mL Ethanol im Ultraschallbad behandelt bis der Feststoff zu einem Pulver zerfallen war. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 36.3 g (175 mmol, 2.10 eq) Phosphorpentachlorid versetzt. Es wurde 2 h refluxiert und anschließend unter vermindertem Druck fraktioniert destilliert. Das Produkt **12** destillierte bei 74 °C und 22 mbar wovon sich 11.3 g (75.8 mmol, 87 %) isolieren liessen.

Ausbeute: 11.3 g, 75.8 mmol, 87 %
Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE223, S. 174.

8.3.8 Natriumbrommethansulfonat (TREP008)



75.3 mL (186 g, 1.07 mmol, 1.07 eq) Dibrommethan **131** und eine gesättigte Lösung von 126.1 g (1.00 mol, 1.00 eq) Natriumsulfit in Wasser (Löslichkeit: 23 g/100 mL) wurden vier Tage unter Rühren zum Rückfluss erhitzt, wobei eine trübe Lösung entstand. Das Wasser wurde unter vermindertem Druck entfernt, wodurch farblose Nadeln als Rückstand gewonnen wurden. Diese wurden aus Wasser umkristalliert und die Kristallisation durch Kühlen im Kühlschrank vervollständigt. Das Produkt wurde abfiltriert, in Ethanol aufgenommen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es konnten 195 g (996 mmol, 93 %) Natriumbrommethansulfonat **133** erhalten werden.

Ausbeute: 195 g, 996 mmol, 93 %

Habitus: farbloses Pulver

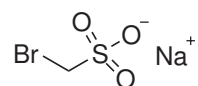
Summenformel: $\text{CH}_2\text{BrNaO}_3\text{S}$

Molare Masse: 195.88 g/mol

Schmelzpunkt: $>230^\circ\text{C}$ (Literatur: 286°C [126])

ESI-MS MS: $m/z = 195.9, 197.9$
(pos., charakt.)

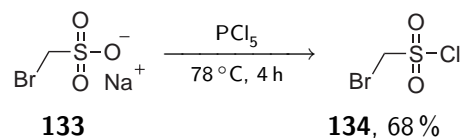
FT-IR: (ATR) $\nu = 574(\text{m}), 671(\text{s}), 785(\text{m}), 1051(\text{m}), 1105(\text{w}),$
(charakt.) $1182(\text{s}), 1193(\text{s}), 1274(\text{w}), 1643(\text{w}), 2947(\text{w}), 3014(\text{w}).$



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 4.05$ (s; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 43.4$ (s; 1C).

8.3.9 Brommethansulfonylchlorid



195 g (996 mmol, 1.00 eq) Natriumbrommethansulfonat **133** wurden in einem 500 mL Dreihalskolben auf einem Eisbad gekühlt. Es wurden 199 g (954 mmol, 0.95 eq) Phosphorpentachlorid zugegeben, wobei sich eine rot braune Lösung bildete. Diese wurde vier Stunden zum Sieden erhitzt und anschließend auf 500 g Eis hydrolysiert. Mit vier Portionen von je 150 mL Dichlormethan wurde das Produkt aus der wässrigen Phase extrahiert. Die gesammelten Dichlormethanphasen wurden mit 150 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Dichlormethan unter vermindertem Druck entfernt. Es verblieb ein brauner Rückstand aus welchem durch fraktionierte Destillation das Produkt bei 87-89°C (22 mbar) gewonnen wurde. Es konnten 132 g (681 mmol, 68 %) Brommethansulfonylchlorid **134** als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

Ausbeute: 132 g, 681 mmol, 68 %

Habitus: farblose Flüssigkeit

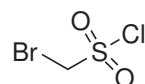
Summenformel: $\text{CH}_2\text{BrClO}_2\text{S}$

Molare Masse: 193.44 g/mol

Elementar-
analyse: Gefunden C: 6.28 %, H: 1.04 %, N: 0.06 %
Berechnet C: 6.21 %, H: 1.04 %, N: 0.00 %

Siedepunkt: 87-89 °C, 22 mbar

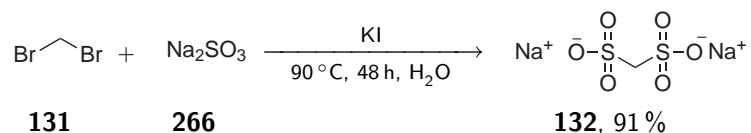
FT-IR: (ATR) ν = 565 (s), 673 (s), 748 (m), 825 (m), 1103 (m),
(charakt.) 1157 (s), 1207 (m), 1365 (s), 2951 (w), 3026 (w).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 4.98 (s; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 50.6$ (s; 1C).

8.3.10 Dinatriummethandisulfonat (TREP010)



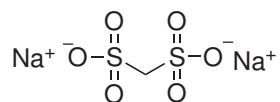
In einem 1 L Kolben wurden 214 g (1.70 mol, 1.00 eq) Natriumsulfit auf 500 g mit Wasser aufgefüllt. Hierzu wurde eine Lösung von 400 mL Wasser und 6.00 g (18.5 mmol, 0.01 eq) Tetrabutylammoniumbromid sowie 800 mg (5.00 mmol, 0.002 eq) Kaliumiodid gegeben. Nach Erhitzen der Lösung auf 70 °C Innentemperatur erfolgte die Zugabe von 56.7 mL (140 g, 805 mmol, 0.47 eq) Dibrommethan **131** über 16 h über eine Dosierpumpe. Danach wurde die Lösung für 8 h auf 90 °C erhitzt. Nach Ablauf der 8 h begann die Abscheidung des Produktes als farbloser Feststoff. Der Reaktionsumsatz war nach insgesamt 72 h bei 90 °C vollständig. Nach Kühlen auf Raumtemperatur erfolgte die Isolation des Produktes durch Filtration. Der Rückstand der Filtration wurde dreimal mit je 100 mL Wasser gewaschen und anschließend 6 h bei 80 °C getrocknet. Es konnten 161 g (731 mmol, 91 %) des Produktes **132** als farbloser Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 161 g, 731 mmol, 91 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{CH}_2\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}_2$

Molare Masse: 220.136 g/mol

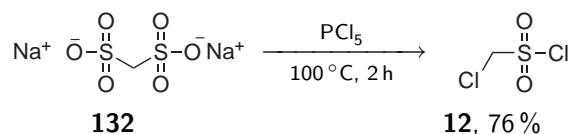


^1H -NMR: (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$) $\delta = 4.42$ (s; 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}-d_2$) $\delta = 54.2$ Ohne Referenz (s; 1C).

Literatur: C. Werner, A. Kanschik-Conradsen, M. Hoffmeister, H. Heuduk, T. Scholten, Low pressure process for the preparation of methanedisulfonic acid alkali metal salts, *Patent: US2006/0155142 A1* **2006**.

8.3.11 Chlormethansulfonylchlorid (TREP010a)



In einem 500 mL Kolben wurden 50.0 g (227 mmol, 1.00 eq) Dinatriummethandisulfonat **132** vorgelegt, mit 94.6 g (454 mmol, 2.00 eq) Phosphorpentachlorid versetzt und für 2 h bei 100 °C gerührt. Fraktionierte Destillation lieferte das Produkt bei 27 mbar und 76 °C. Es konnten 25.6 g (172 mmol, 76 %) des Produktes **12** als farbloses Öl isoliert werden.

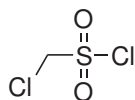
Ausbeute: 25.6 g, 172 mmol, 76 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: CH₂Cl₂O₂S

Molare Masse: 148.99 g/mol

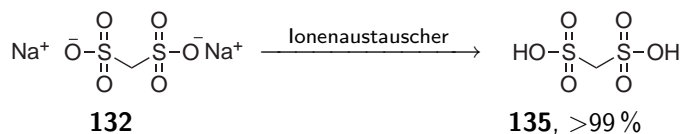
Siedepunkt: 76 °C, 27 mbar



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 4.99 (s; 2H).

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 65.6 (s; 1C).

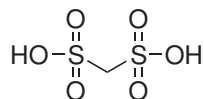
8.3.12 Methandisulfonsäure (TREP011)



In 400 mL Wasser wurden 150 g (680 mmol, 1.00 eq) Dinatriummethandisulfonat **132** suspendiert und mit 50 mL konz. HCl versetzt. Hierbei ging das Ausgangsmaterial unter Ausbildung einer leicht gelben Farbe in Lösung.

Die Lösung wurde auf den Ionenaustauscher gegeben und mit einer Geschwindigkeit von 3 Tropfen pro Sekunde eluiert. Die Säule wurde so lange gespült, bis das Wasser beim Verlassen der Säule erneut pH-neutral war. Die gesammelten Fraktionen wurden unter vermindertem Druck vom Wasser befreit und anschließend unter vermindertem Druck bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das Produkt **135** konnte in einer Ausbeute von 120 g (681 g, 99 %) als leicht gelbes Öl isoliert werden, was erst nach langer Standzeit kristallisierte.

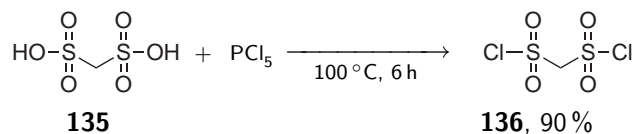
Ausbeute:	120 g, 681 g, 99 %
Habitus:	leicht gelbes Öl, später in Öl suspendierter Feststoff
Summenformel:	CH ₄ O ₆ S ₂
Molare Masse:	176.172 g/mol



¹H-NMR: (300 MHz, D₂O-*d*₂) δ = 4.42 (s; 2H; C-H), 12 (s; 2H; SO₃H).

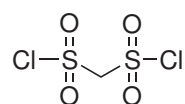
¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, D₂O-*d*₂) δ = 54.2 Ohne Referenz (s; 1C),

8.3.13 Methandisulfonsäurechlorid (TREP012)



In einem trockenen Dreihalskolben mit Kühler, Pulvertrichter und Stopfen wurden zu 100 g (568 mmol, 1.00 eq) Methandisulfonsäure **135** (im Hochvakuum bei 60 °C zur Gewichtskonstanz getrocknet) insgesamt 248 g (1.20 mmol, 2.00 eq) Phosphorpentachlorid gegeben. Die Reaktion bedurfte zum Start einer geringer Erwärmung auf dem Ölbad, lief anschließend jedoch selbstständig unter HCl Entwicklung ab. Nachdem kein HCl mehr entwich, wurde eine Stunde bei 100 °C nachgerührt. Anschließend wurde über eine Kolonne das entstandene Produktgemisch unter vermindertem Druck fraktioniert destilliert. Das Produkt **136** destillierte bei 135 °C und 18 mbar, und wurde mit einer Ausbeute von 109 g (509 mmol, 90 %) erhalten.

Ausbeute:	109 g, 509 mmol, 90 %
Habitus:	farblose, sehr stark rauchende, Flüssigkeit
Summenformel:	CH ₂ Cl ₂ O ₄ S ₂
Molare Masse:	213.06 g/mol
Siedepunkt:	135 °C, 18 mbar

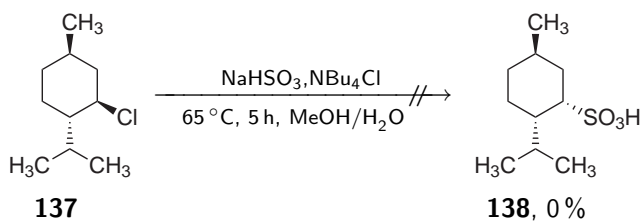


¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 4.99 (s; 2H).

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 65.6 (s; 1C),

Literatur: G. H. G. Schroeter, Über die Methionsäure, *Chem. Ber.* **1905**, 78, 3389–3393.

8.3.14 (1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexansulfonsäure (TRE138)

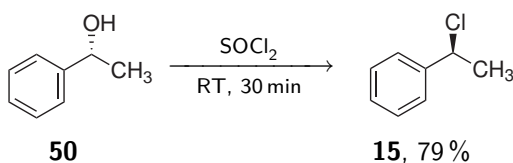


In einem 250 mL Kolben wurden 75.0 mL Wasser und 25.0 mL Methanol vorgelegt. Hierzu wurden 2.98 g (28.6 mmol, 1.00 eq) Natriumhydrogensulfit mit 390 g (1.43 mmol, 0.05 eq) Tetrabutylammoniumchlorid und 5.34 mL (5.00 g, 28.6 mmol, 1.00 eq) Menthylchlorid **137** gegeben. Die Suspension wurde 5 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend Methanol und Wasser unter vermindertem Druck entfernt. Es konnte kein Produkt **138**, sondern quantitativ das Startmaterial reisoliert werden.

Das Experiment wurde mehrfach mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wiederholt, ohne dass hierbei Umsatz festgestellt werden konnte. Eine Zusammenfassung der Experimente ist nachfolgend aufgeführt.

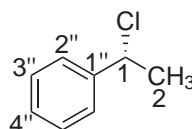
Versuch Nr.	Lösemittel	Reaktionsdauer	Temperatur	Druck
TRE138	H ₂ O/MeOH (3:1)	5 h	100 °C	Atm.
TRE145	H ₂ O/MeOH (3:1)	16 h	130 °C	1.3 bar
TRE147	CO ₂	72 h	90 °C	95 bar CO ₂
TRE148	CO ₂	16 h	105 °C	160 bar CO ₂
TRE151	Glycerin	16 h	150 °C	Atm.

8.3.15 ((*S*)-1-Chloroethyl)benzol (TRE184)



Zu 7.54 mL (12.3 g, 103 mmol, 2.50 eq) frisch destilliertem Thionylchlorid wurden 5.00 mL (5.05 g, 41.3 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-*sec*-Phenylethanol **50** langsam zugetropft. Die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Thionylchlorid durch Vakuumdestillation entfernt. Das Produkt **15** wurde fraktioniert destilliert und konnte als farbloses Öl in einer Ausbeute von 4.60 g (32.7 mmol, 79 %) isoliert werden.

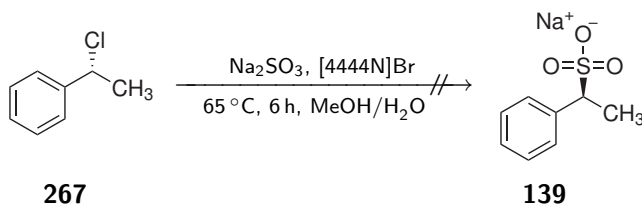
Ausbeute:	4.60 g, 32.7 mmol, 79 %
Habitus:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₈ H ₉ Cl
Molare Masse:	140.61 g/mol
Opt. Rotation:	($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = 92.2^\circ$ (THF) (Lit.: 94.1° [108])



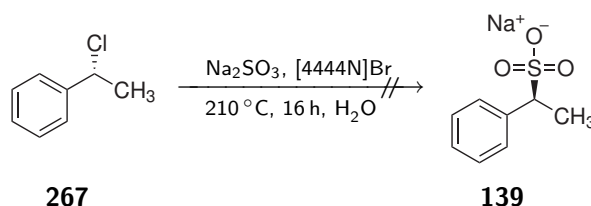
¹H-NMR: (300 MHz, CHCl₃-d₁) δ = 1.89 (d; 3H; H-2), 5.13 (q; 1H; H-1), 7.30-7.60 (s; 5H; H-1'', H-2'', H-3'', H-4'').

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CHCl₃-d₁) δ = 26.6 (s; C-2), 59.1 (s; C-1), 126.5 (s; C-2''), 128.6 (s; C-3''), 128.3 (s; C-4''), 142.0 (s; C-1'').

8.3.16 Natrium-(1S)-1-phenylethylsulfonat (TRE185)

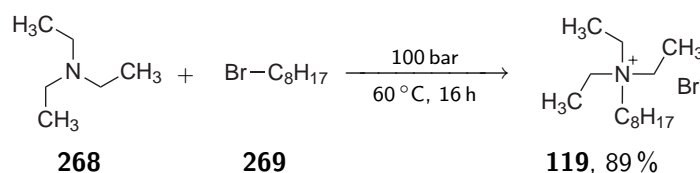


In 2.00 mL Wasser wurden 126 mg, (450 μ mol, 0.03 eq) Tetrabutylammoniumchlorid und 1.81 g (14.3 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfit gelöst und mit 2.00 mL (2.12 g, 15.0 mmol, 1.05 eq) ((S)-1-Chloroethyl)benzol **15** für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde von der Reaktionslösung ein ESI-MS aufgenommen. Hierin konnten weder Chlorid-Ionen als Komplex mit den Phasentransferkatalysator noch das Produkt **139** in positiver oder negativer Detektierung nachgewiesen werden.

8.3.17 Natrium-(*S*)-1-phenylethylsulfonat (TRE290)

In einem 60 mL Autoklaven wurden 1.00 mL (1.06 g, 7.50 mmol, 1.00 eq) (*R*)-1-Chlor-1-phenylethan **15** und 4.75 g (37.7 mmol, 5.00 eq) Natriumsulfit in 50 mL Wasser suspendiert und für 16 h bei 210°C und 200 bar Argondruck gerührt. Aus dem Rückstand konnte weder das Ausgangsmaterial noch das Produkt **139** nachgewiesen werden.

8.3.18 Octyltriethylammoniumbromid (TRE196)



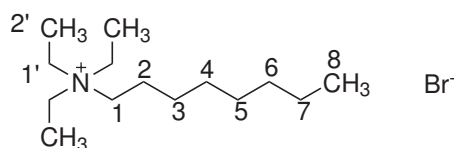
In einem Autoklaven wurden 17.4 mL (19.3 g, 100 mmol, 1.00 eq) 1-Bromooctan **269** und 15.5 mL (11.1 g, 110 mmol, 1.10 eq) Triethylamin **268** in 35 mL trockenem Aceton vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wurde 19 Stunden bei 100°C und 60 bar Argon gerührt und in 200 mL Diethylether eingetragen. Das hierbei ausgefällte Produkt wurde mit Diethylether gewaschen und das Produkt **119** im Feinvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es konnten insgesamt 26.1 g (88.8 mmol, 89 %) des Produktes **119** als farbloser Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 26.1 g, 88.8 mmol, 89 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{BrN}$

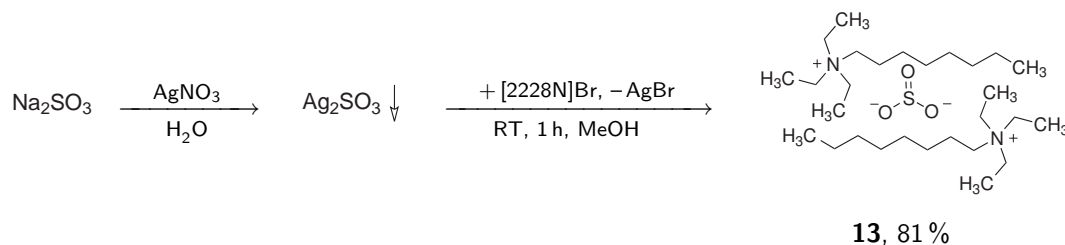
Molare Masse: 294.31 g/mol



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 0.86$ (t; 3H; H-8), 1.09-1.20 (m; 9H; H-2'), 1.22-1.35 (m; 10H; H-3,H-4,H-5,H-6,H-7), 1.52-1.64 (m; 2H; H-2), 3.07-3.17 (m; 2H; H-1), 3.20-3.30 (m; 6H; H-1').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.8$ (s; C-2'), 14.5 (s; C-8), 21.5 (s; C-2), 22.7 (s; C-3), 26.4 (s; C-4), 28.9 (s; C-5), 31.71 (s; C-6), 35.3 (s; C-7), 52.5 (s; C-1), 56.6 (s; C-1').

8.3.19 Triethyloctylammoniumsulfid $[\text{2228N}]_2\text{SO}_3$ (TRE208)

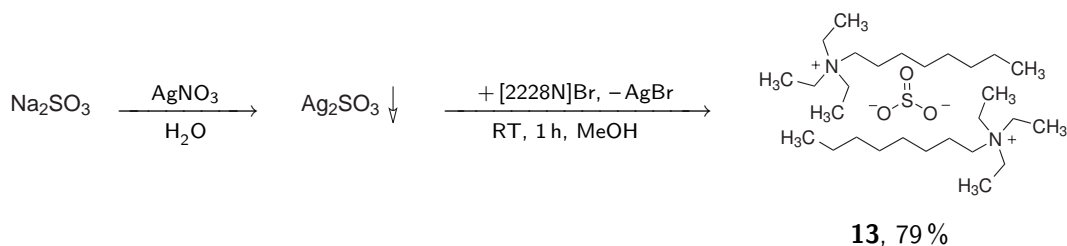


In zwei 10 mL Bechergläsern wurden 1.26 g (10.0 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfid und 1.70 g (10.0 mmol, 1.00 eq) Silbernitrat in wenig Wasser in der Hitze gelöst. Die vereinigten Lösungen wurden 10 min gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Der resultierende Feststoff wurde mit Methanol aufgeschlämmt und es wurden 2.94 g (10.0 mmol, 1.00 eq) Octyltriethylammoniumbromid in Methanol zugegeben. Es bildete sich sofort eine gelbe Lösung, welche 60 min unter Lichtausschluss gerührt wurde. Das Silberbromid wurde abfiltriert und das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **13** konnte in 4.10 g (8.06 mmol, 81 %) als gelbes Öl isoliert werden.

Ausbeute: 4.10 g, 8.06 mmol, 81 %

Habitus: gelbliches Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE196, S. 185.

8.3.20 Triethyloctylammoniumsulfid $[2228\text{N}]_2\text{SO}_3$ (TRE215)

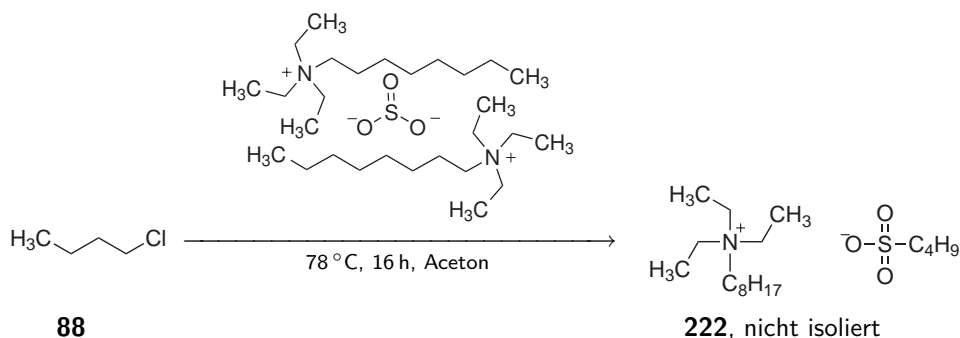
In zwei 30 mL Bechergläsern wurden 1.26 g (10.0 mmol, 1.00 eq) Natriumsulfit und 3.40 g (20.0 mmol, 2.00 eq) Silbernitrat in wenig Wasser gelöst. Unter Rühren wurden die Lösungen vereinigt und der Feststoff abfiltriert. Nach Waschen mit dreimal mit je 30 mL H_2O wurde der Feststoff in Wasser eingetragen und solange mit Na_2SO_3 -Lösung versetzt bis er sich vollständig unter Komplexbildung zu $[\text{Ag}(\text{SO}_3)]^-$ gelöst hatte. Hierauf folgte die Zugabe von einer wässrigen Lösung mit 5.88 g (20.0 mmol, 2.00 eq) Octyltriethylammoniumbromid **119**. Beim Vereinigen der beiden Lösungen färbte sich die Lösung zunächst weiß, anschließend gelb und nach längerem Rühren grün. Der Feststoff wurde abfiltriert und die Lösung zweimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Hierbei ließ sich kein Produkt isolieren. Die verbleibende Wasserphase wurde unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und der Feststoff mit 80 mL Wasser für 1 h gerührt. Der verbleibende Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Nach Trocknen im Vakuum wurde das Produkt **13** mit einer Ausbeute von 4.02 g (7.91 mmol, 79 %) isoliert.

Ausbeute: 4.02 g, 7.91 mmol, 79 %

Habitus: gelbliches Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE196, S. 185.

8.3.21 [2228N]Butansulfonat (TRE209)



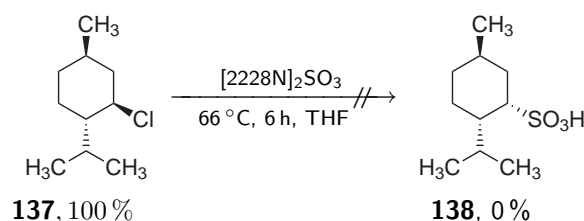
82 μL (72.8 mg, 78 μmol , 1.00 eq) 1-Chlorbutan **88** und 0.40 g (0.78 mmol, 1.00 eq) Triethyloctylammoniumsulfid wurden über Nacht mit 1 mL Aceton unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach 16 h zeigte ein aufgenommenes ESI-MS die Bildung des Produktmassenpeaks. Eine Isolation des Produktes **222** konnte nicht erfolgen, da sowohl Produkt **222** als auch Startmaterial sehr hygroskopisch sind.

Ausbeute: Produkt nicht isoliert

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{S}$

Molare Masse: 351.28 g/mol

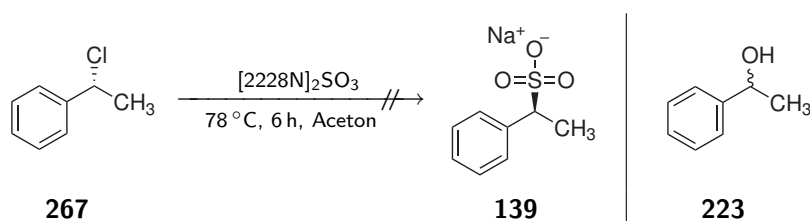
ESI-MS MS: $m/z = 137.0$ (A^-).
(neg., charakt.)

8.3.22 (1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexansulfonsäure (TRE220)

In 5 mL THF wurden 0.28 mL (262 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq) Menthylchlorid **137** und 763 mg (1.50 mmol, 1.00 eq) Triethyloctylammoniumsulfid für 16 h refluxiert. Es wurde

eine Probe der Reaktionslösung per ESI-MS untersucht und, da kein Umsatz nachweisbar war, die Lösung für weitere 48 h zum Sieden erhitzt. Abschließend wurde erneut ein ESI-MS aufgenommen, jedoch konnte hierbei kein Produkt **138** nachgewiesen werden. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit 10 mL Wasser versetzt und anschließend zwei mal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Weder in der organischen noch in der wässrigen Phase konnte das Produkt nachgewiesen werden.

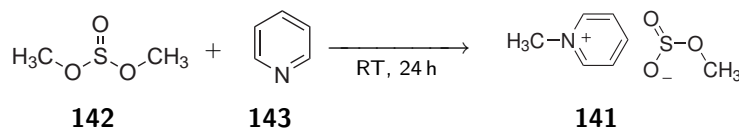
8.3.23 Natrium-(1*S*)-1-Phenylethansulfonat (**TRE219**)



In einem 10 mL Kolben wurden 763 mg (1.50 mmol, 7.50 eq) Triethyloctylammoniumsulfid und 200 μL (211 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq) (*R*)-1-Chlor-1-phenylethan **15** vorgelegt mit 6 mL abs. THF versetzt und 16 h refluxiert. Anschließend wurde ein ESI-MS aufgenommen. Dieses zeigte neben der Produktmasse 185 auch ein Nebenprodukt der Masse 121. Das THF wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 5 mL zweimolarer HCl versetzt. Anschließend wurde dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit 15 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und so wurde ein zähes Öl erhalten. Vom Rückstand der organischen Phase wurde ein NMR angefertigt, welches aus einer Mischung von Ausgangsmaterial **15** und Phenylethanol **223** bestand.

Ausbeute:	Produkt wurde nicht aufgearbeitet
Habitus:	Farbloses Öl

8.3.24 1-Methylpyridinium Methylsulfit (TRE193)



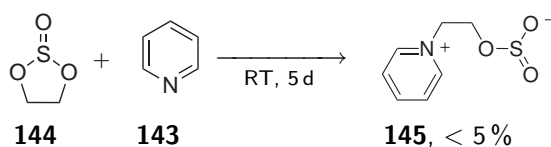
In einem 25 mL Kolben wurden 10.0 mL (9.78 g, 124 mmol, 1.00 eq) Pyridin **143** und 10.6 mL (13.6 g, 124 mmol, 1.00 eq) Dimethylsulfit **142** bei Raumtemperatur 24 h stehen gelassen. Hierbei bildete sich das Produkt **141** als ein kristalliner Feststoff in öliger Suspension. Der abfiltrierte Feststoff zersetzte sich beim Waschen unter Gasentwicklung und zerfiel bei -20 °C innerhalb 24 h zu einer öligen Flüssigkeit.

Ausbeute: Kein Produkt erhalten => Zersetzung!

Habitus: kristalline lange Nadeln

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$

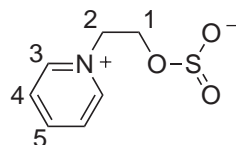
Molare Masse: 198.23 g/mol

8.3.25 2-(*N*-Pyridinium)ethyl-sulfit (TRE194)

In einem 50 mL Kolben wurden 5.00 mL (4.89 g, 61.8 mmol, 1.00 eq) Pyridin **143** und 4.71 mL (6.68 g, 61.8 mmol, 1.00 eq) Glycolsulfit **144** gemischt und 5 d stehen gelassen. Es schied sich langsam eine orange braune Flüssigkeit ab, die nach einigen Tagen zu gelben Kristallen erstarrte. Diese wurden aus der öligen Suspension entfernt und durch Röntgenbeugung als das Produkt Pyridinium-*N*-Ethylsulfinylester identifiziert. Das zwitterionische Produkt **145** war in gängigen Lösemitteln lediglich in DMSO und Wasser löslich, zersetzte sich unter Gasbildung in beiden Lösemitteln. Produkt wurde ausschließlich in Form von kristallinen Materials durch Filtration isoliert, da sich in der Reaktionslösung, aufgrund der Zersetzung des Produktes **145**, ein unauftrennbares Substanzgemisch gebildet hatte. Insgesamt konnten 600 mg, (3.20 mmol, 5 %) des Produktes als kristallines Material isoliert werden.

Ausbeute: 600 mg, 3.20 mmol, 5 %
 Habitus: Kristalline farblose Nadeln

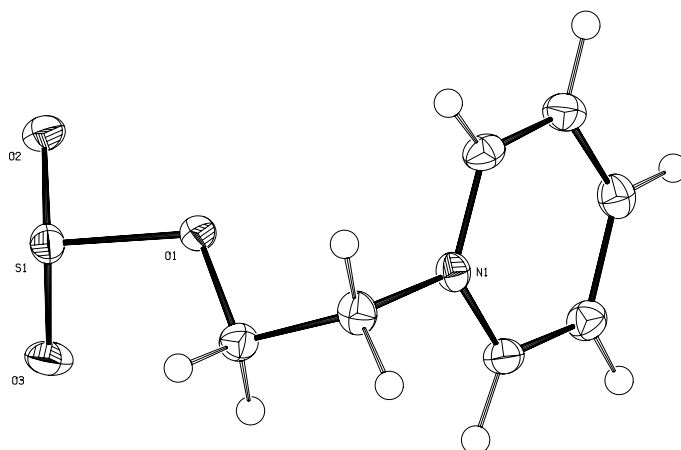
Summenformel: $C_7H_9NO_3S$
 Molare Masse: 160.16 g/mol



1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.99 (t; $^3J_{H,H}=5.2$ Hz; 2H; H-1), 4.75 (t; $^3J_{H,H}=5.2$ Hz; 2H; H-2), 8.07 (t; $^3J_{H,H}=7.2$ Hz; 2H; H-4), 8.58 (t; $^3J_{H,H}=7.2$ Hz; 1H; H-5), 8.89 (d; $^3J_{H,H}=5.7$ Hz; 2H; H-3).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 55.1 (s; C-1), 61.7 (s; C-2), 129.1 (s; C-4), 146.8 (s; C-3), 148.3 (s; C-5).

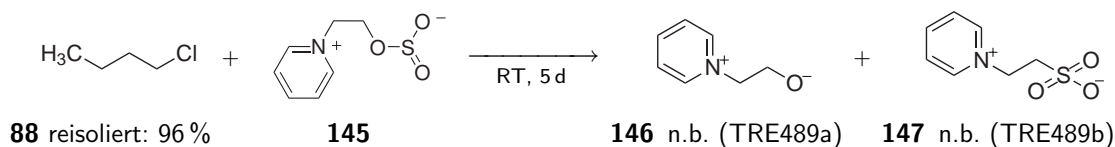
Röntgenstrukturanalyse:



Journalnummer	tre194
Summenformel	C7 H9 N O3 S
Molmasse	187.21 g mol $^{-1}$
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	orthorhombisch, pbca
Abmessungen der Elementarzelle	a = 11.3927(7) Å, α = 90°

	$b = 7.2741(4) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ$
	$c = 20.0213(10) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$1659.20(16) \text{ \AA}^3$
Z	8
Errechnete Dichte	1.499 g m^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.354 mm^{-1}
F(000)	784
Kristallabmessungen	.3 x .3 x .2 mm
Θ -Bereich der Datensammlung	2.03 to 27.00°
Index-Bereich	$-14 \leq h \leq 10, -8 \leq k \leq 9, -25 \leq l \leq 23$
gesammelte Reflexe / unabhängige	6839 / 1812 [R(int) = 0.0409]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	1326
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	1812 / 0 / 145
Goodness-of-fit für F^2	1.038
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0805
R-Indices	R1 = 0.0539, wR2 = 0.0861
Restelektronendichte	0.281 und -0.405 e \AA^{-3}

8.3.26 2-(pyridinium-1-yl)ethanolat (TRE489a)

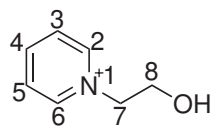


530 mg, (2.70 mmol, 1.00 eq) Pyridinium-*N*-ethylsulfonyl ester **145** wurden mit 0.57 mL (500 mg, 5.40 mmol, 0.13 eq) 1-Chlorbutan **88** und 5 mL Wasser für 6 h auf 60 °C erwärmt. Anschließend wurde ein ESI-MS aufgenommen in welchem Spuren von Pyridiniumethanolat **146** und Pyridiniummethanesulfonyl ester **147** nachgewiesen konnten. Der Rückstand wurde mit 5 mL Wasser versetzt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und durch NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Ausbeute: nicht bestimmt

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}$

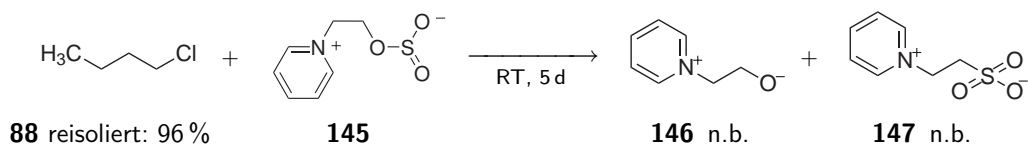
Molare Masse: 160.16 g/mol



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 3.99$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=5.2$ Hz; 2H; H-8), 4.75 (t; $^3J_{\text{H,H}}=5.2$ Hz; 2H; H-7), 8.09 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 2H; H-3, H-5), 8.57 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 1H; H-4), 9.00 (d; $^3J_{\text{H,H}}=5.7$ Hz; 2H; H-2, H-6).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 61.7$ (s; C-7), 65.1 (s; C-8), 129.1 (s; C-5, C-3), 146.8 (s; C-2, C-6), 148.3 (s; C-4).

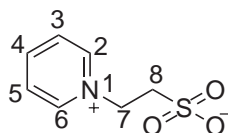
8.3.27 2-(pyridinium-1-yl)ethylsulfonat (TRE489b)



Ausbeute: nicht bestimmt

Summenformel: $C_7H_9NO_3S$

Molare Masse: 187.22 g/mol

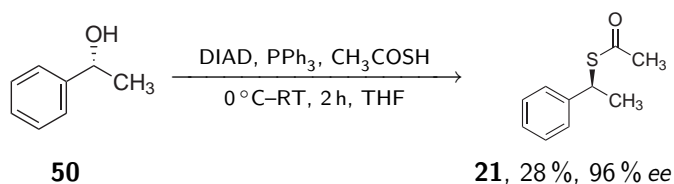


1H -NMR: (300 MHz, CD_3OD-d_4) δ = 3.48 (t; $^3J_{H,H}=6.2$ Hz; 2H; H-8), 5.05 (t; $^3J_{H,H}=6.2$ Hz; 2H; H-7), 8.11 (t; $^3J_{H,H}=7.5$ Hz; 2H; H-3,H-5), 8.61 (t; $^3J_{H,H}=7.5$ Hz; 1H; H-4), 9.05 (d; $^3J_{H,H}=7.5$ Hz; 2H; H-2,H-6).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR: (75 MHz, CD_3OD-d_4) δ = 53.0 (s; C-8), 60.2 (s; C-7), 129.5 (s; 2H; C-5,C-3), 146.2 (s; 2H; C-2,C-6), 148.4 (s; C-4).

8.4 Chirale Sulfonsäuren aus chiralen Alkoholen

8.4.1 (S)-1-Phenylethylthioethylester (TRE171)



In einem 250 mL Rundkolben wurden 8.59 g (32.8 mmol, 2.00 eq) Triphenylphosphin in 60 mL absoluten THF gelöst. Bei 0 °C wurden langsam 6.45 mL (6.58 g, 32.5 mmol,

1.98 eq) Diisopropylazodicarboxylat zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C bildete sich ein weiß-gelber Niederschlag. Zu diesem wurde eine Mischung von 2.35 mL (2.51 g, 33.0 mmol, 2.05 eq) Thioessigsäure und 1.98 mL (2.00 g, 16.4 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-*sec*-Phenethanol **50** in 40 mL THF bei 0 °C zugetropft. Nach einer Stunde bei 0 °C wurde die grüne Lösung eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei klarte die Suspension zu einer olivgrünen Lösung auf. Es wurde einmal mit 25 mL gesättigter NaHCO₃ Lösung und dreimal mit 25 mL H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde auf etwa 50 % des Volumen eingeeengt und mit dem doppelten Volumen Hexan aufgefüllt. Hierbei fiel ein farbloser Feststoff aus, der durch ein Celitepad filtriert wurde. Das Pad wurde mit *n*-Hexan gewaschen und die organischen Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Öl durch erneut durch ein Silicagelpad filtriert und auch dieses Pad mit *n*-Hexan gewaschen. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und der erhaltene Rückstand durch GCMS analysiert. Anschließend wurde mit cyc-Hexan/ Essigester (4/1) das Produkt chromatographisch aufgearbeitet wonach 820 mg (4.55 mmol, 28 %) des farblosen, Produktes **21** isoliert werden konnten. Der Enantiomerenüberschuss wurde über chirale HPLC bestimmt:

Stationäre Phase: OJ

Laufmittel: Hexan/*i*-PrOH (98.5:1.5)

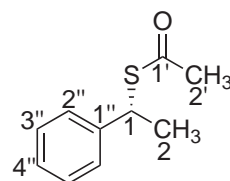
Retentionszeit der Enantiomere: (*S*) = 10.5 min, (*R*) = 21.9 min.

Ausbeute: 820 mg, 4.55 mmol, 28 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: C₁₀H₁₂OS

Molare Masse: 180.27 g/mol

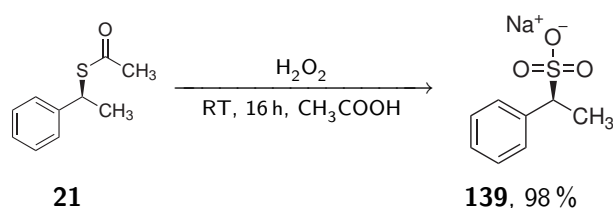


¹H-NMR: (300 MHz, CHCl₃-*d*₁) δ = 1.58 (d; 3H; H-2), 2.22 (s; 3H; H-2'), 4.67 (q; 1H; H-1), 7.10-7.30 (s; 5H; H-1'', H-2'', H-3'', H-4'').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CHCl_3-d_1) δ = 21.5 (s; C-2), 35.2 (s; C-2'), 80.0 (s; C-1), 126.0 (s; C-2''), 128.5 (s; C-3''), 128.1 (s; C-4''). 141.0 (s; C-1''), 218.0 (s; C-1'),

Literatur: E. Corey, K. Cimprich, Enantioselective routes to chiral benzylic thiols, sulfinic esters and sulfonic acids. Illustrated by the 1-phenylethyl series, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4099–4102.

8.4.2 Natrium-(S)-1-phenylethansulfonat (TRE172)



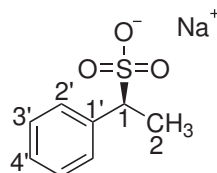
In einem 10 mL Kolben wurden 230 mg (1.28 mmol, 1.00 eq) (*S*)-1-Phenylethylthioethyl-ester **21** in 1.50 mL (1.58 g, 26.2 mmol, 20.0 eq) Essigsäure gelöst und bei 60 °C unter Rückfluss gerührt. Es folgte die tropfenweise Zugabe von 1,5 mL einer 35 %igen H_2O_2 Lösung (32.6 mmol, 25.0 eq). Es wurde 2 h bei 60 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Zugabe von 10 mL Heptan erfolgte eine azeotrope Destillation unter vermindertem Druck, um die verbleibende Essigsäure zu entfernen. Der Rückstand wurde mit 5 mL H_2O aufgenommen und anschließend mit einmolarer Natronlauge neutralisiert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und es verblieb das Produkt **139** in 260 mg (1.25 mmol, 98 %) Ausbeute als farbloser Feststoff mit Verunreinigungen von Natriumacetat.

Ausbeute: 260 mg, 1.25 mmol, 98 % (Korrigiert über ^1H -NMR Spektroskopie)

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NaO}_3\text{S}$

Molare Masse: 208.21 g/mol

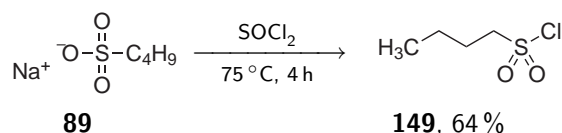


^1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.51 (d; 3H; H-2), 3.83 (q; 1H; H-1), 7.30-7.42 (s; 5H; H-1', H-2', H-3', H-4').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 17.5 (s; C-1), 59.9 (s; C-2), 126.6 (s; C-1'), 127.6 (s; C-2'), 128.9 (s; C-3'), 139.9 (s; C-4').

Literatur: E. Corey, K. Cimprich, Enantioselective routes to chiral benzylic thiols, sulfinic esters and sulfonic acids. Illustrated by the 1-phenylethyl series, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4099–4102.

8.4.3 *n*-Butansulfonylchlorid (TRE176)



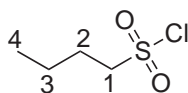
In einem 10 mL Kolben wurden 500 mg (3.12 mmol, 1.00 eq) Natrium-1-Butansulfonat **89** vorgelegt und hierzu 1.84 mL (3.00 g, 25.2 mmol, 8.00 eq) Thionylchlorid in 10 mL Dichlormethan gegeben. Es wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **149** wurde über ein U-Rohr in einer Vorlage bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ einkondensiert und so 315 mg (2.01 mmol, 64 %) des Produktes **149** isoliert.

Ausbeute: 315 mg, 2.01 mmol, 64 %

Habitus: farblose Flüssigkeit

Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$

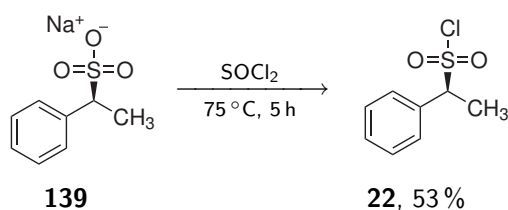
Molare Masse: 156.62 g/mol



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 1.0 (t; $^3J_{\text{H,H}}$ =6.8 Hz; 3H; H-4), 1.47-1.61 (m; 2H; H-3), 1.98-2.09 (m; 2H; H-2), 3.64-3.70 (m; 2H; H-1).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 13.3 (s; C-4), 20.8 (s; C-3), 26.1 (s; C-2), 65.1 (s; C-1).

8.4.4 (*S*)-1-Phenylethansulfonylchlorid (TRE173)



260 mg (1.25 mmol, 1.00 eq) Natrium-(*S*)-1-phenylethansulfonat **139** wurden mit 8.00 mL (13.0 g, 110 mmol, 87.0 eq) Thionylchlorid für 5 h unter Rühren im Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Thionylchlorids unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 10 mL Acetonitril aufgenommen, mit Kieselgel versetzt und über eine kurze Säule mit Cyclohexan/Ethylacetat gereinigt. Es konnten nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck 136 mg (660 μmol , 53 %) des Produktes **22** isoliert werden.

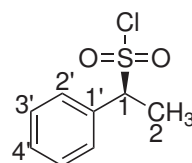
Ausbeute: 136 mg, 660 μmol , 53 %

Habitus: leicht gelber Feststoff

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2\text{S}$

Molare Masse: 204.67 g/mol

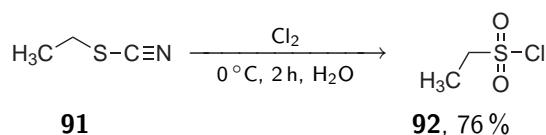
Schmelzpunkt: 78 °C



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 1.49 (d; 3H; H-2), 3.6 (q; 1H; H-1), 7.28-7.38 (s; 5H; H-1', H-2', H-3', H-4').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 16.9 (s; C-2), 61.2 (s; C-1), 125.8 (s; C-1'), 126.7 (s; C-2'), 128.2 (s; C-3'), 158.8 (s; C-4').

8.4.5 Ethansulfonylchlorid (TRE279)



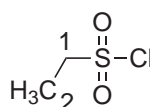
In einem Schlenkkolben wurden 1.98 mL (2.00 g, 23.0 mmol, 1.00 eq) Ethylthiocyanat **91** und 20 mL Wasser vorgelegt und auf 0-5 °C gekühlt. Anschließend wurde langsam Chlorgas eingeleitet bis eine leicht grüne Farbe in der Reaktionslösung bestehen blieb (ca 2 h). Hierauf erfolgte die Einleitung synthetischer Luft bis die grüne Farbe verschwunden war. Nach dreifacher Extraktion mit je 20 mL Diethylether wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Produkt **92** konnte in 2.25 g (17.5 mmol, 76 %) Ausbeute als hellgelbes Öl isoliert werden.

Ausbeute: 2.25 g, 17.5 mmol, 76 % (Lit. 79 % [55])

Habitus: hellgelbes Öl

Summenformel: $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}_2\text{S}$

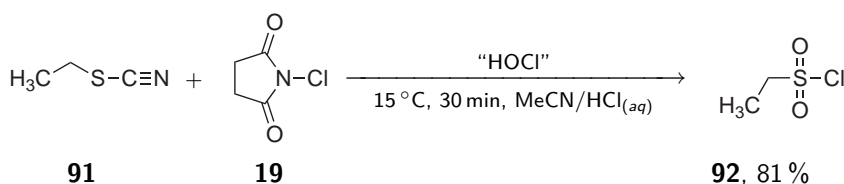
Molare Masse: 128.58 g/mol



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_1$) $\delta = 0.75$ (q; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 2H; H-1),
1.63 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 3H; H-2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_1$) $\delta = 9.1$ (s; C-2), 60.1 (s; C-1).

8.4.6 Ethansulfonylchlorid (TRE493)



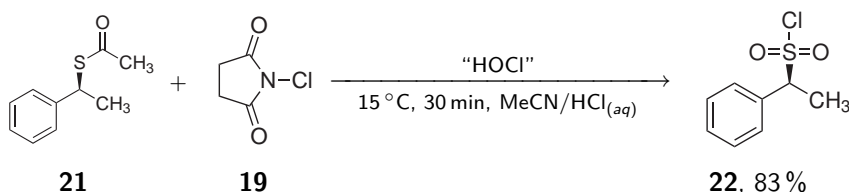
In einem 10 mL Kolben wurden 0.50 mL (500 mg, 5.74 mmol, 1.00 eq) Ethylthiocyanat **91** in 4 mL HCl saurem Acetonitril (2m HCl/MeCN - 1:5) gelöst und anschließend bei 0 °C insgesamt 3.07 g (23.1 mmol, 4.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid **19** in kleinen Portionen zugegeben. Es wurde im Wasserbad auf 15 °C erwärmt und nach 30 min mit Diethylether extrahiert. Der Rückstand wurde nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck über ein U-Rohr in einen Kolben bei -78 °C einkondensiert und so 610 mg (4.74 mmol, 81 %) des Produktes **92** isoliert.

Ausbeute: 610 mg, 4.74 mmol, 81 %

Habitus: hellgelbes Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE279, S. 199.

8.4.7 (*S*)-1-Phenylethansulfonylchlorid (TRE492)



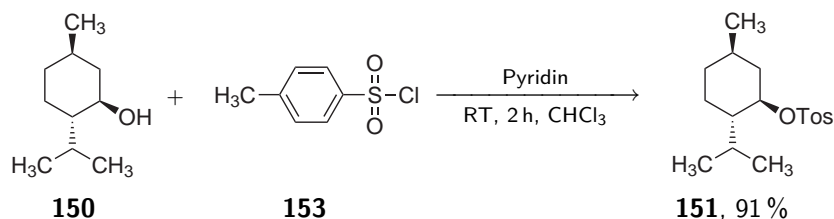
In einem 10 mL Kolben wurden 500 mg, (5.74 mmol, 1.00 eq) (*S*)-1-Phenylethylthioethyl-ester **21** in 4 mL HCl saurem Acetonitril (2 m HCl/MeCN - 1:5) gelöst und anschließend bei 0 °C insgesamt 1.48 g (11.0 mmol, 4.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid **19** in kleinen Portionen zugegeben. Es wurde im Wasserbad auf 15 °C erwärmt und nach 30 min mit Diethylether extrahiert. Der Rückstand wurde nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck über eine Säule mit Pentan/Ethylether aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck, konnten 459 mg (2.24 mmol, 81 %) des Produktes **22** isoliert werden.

Ausbeute: 459 mg, 2.24 mmol, 81 %

Habitus: leicht gelber Feststoff

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE173, S. 198.

8.4.8 Toluol-4-sulfonsäure-(1*R*,2*S*,5*R*)-menthylester (TRE468)



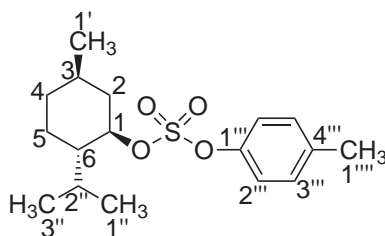
In 50 mL Chloroform wurden 23.4 g (150 mmol, 1.00 eq) L(-)-Menthol **150** und 28.6 g (150 mmol, 1.00 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid gelöst. Die Lösung wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und es wurden langsam 23.7 g (300 mmol, 2.00 eq) Pyridin tropfenweise zugeführt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h gerührt. Anschließend wurde eine Mischung von 100 g Eis und 35 mL 3 m Salzsäure zugegeben und für eine Stunde gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und so die Zielverbindung **151** mit einer Ausbeute von 42.4 g (137 mmol, 91 %) als farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: 42.4 g, 137 mmol, 91 %

Habitus: farblose Kristalle

Summenformel: $C_{17}H_{26}O_4S$
 Molare Masse: 310.16 g/mol

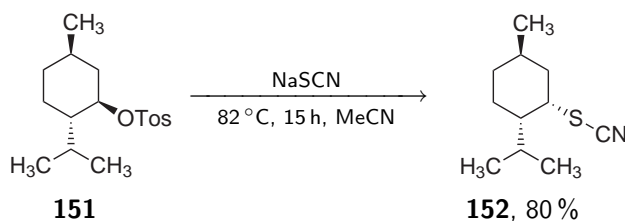
Schmelzpunkt: 43 °C (Literatur: 43 °C [129])



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 0.75 (d; 3H; H-1'), 0.88 (m; 6H; H-1'', H-3''), 1.00-0.93 (m; 1H; H-6), 1.40-1.30 (m; 1H; H-3), 1.58-1.44 (m; 2H; H-5), 1.70 (m; 1H; H-2''), 2.20-2.12 (m; 2H; H-4), 2.35-2.20 (m; 1H; H-1), 2.41 (s; 3H; H-1'''), 3.97 (d, t; $^3J_{\text{H,H}}=4.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}}=11.0\text{ Hz}$; 2H; H-2), 7.30 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.8\text{ Hz}$; 2H; H-3'', H-5''), 7.77 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.8\text{ Hz}$; 2H; H-2'', H-6'').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 15.5 (s; C-1'), 20.8 (s; C-1'''), 21.3, 22.2 (s; C-1'', C-3''), 24.3 (s; C-6), 27.3 (s; C-1), 33.1 (s; C-5), 34.2 (s; C-2''), 46.9 (s; C-4), 50.4 (s; C-3), 64.5 (s; C-2), 127.7 (s; C-3''), 129.7 (s; C-2''), 134 (s; C-4''), 144 (s; C-1''),

8.4.9 (1S,2S,4R)-1-Isopropyl-4-methylcyclohexyl-2-thiocyanat (TRE472)



In einem 500 mL Kolben wurden 24.8 g (80.1 mmol, 1.00 eq) *p*-Toluolsulfonsäurementhyl-ester **151** in 100 mL absolutem Acetonitril gelöst. Hierzu wurde 9.33 g (96.0 mmol, 1.30 eq) Kaliumthiocyanat gelöst in 75 mL absolutiertem Acetonitril gegeben. Die Lösung wur-

de 15 h im Rückfluss erhitzt und anschließend der Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wurde zweimal mit je 60 mL Dichlormethan gewaschen und die Filtrate vereinigt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es konnten 12.6 g (64.0 mmol, 80 %) des Produktes **152** isoliert werden.

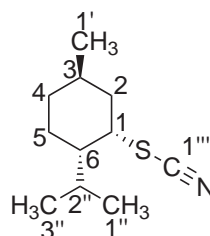
Ausbeute: 12.6 g, 64.0 mmol, 80 %

Habitus: hellgelbes Öl

Summenformel: $C_{11}H_{19}NS$

Molare Masse: 197.00 g/mol

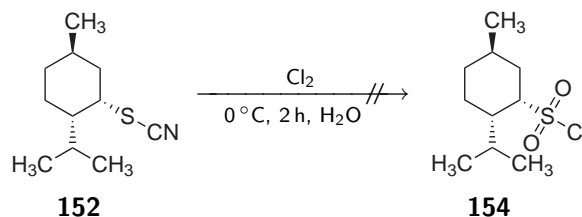
Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = 91.0^\circ$ (EtOH)



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_1$) $\delta = 0.75$ (d; 3H; H-1'), 0.88 (m; 6H; H-1'', H-3''), 1.00-0.93 (m; 1H; H-6), 1.40-1.30 (m; 1H; H-3), 1.58-1.44 (m; 2H; H-5), 1.70-1.86 (m; 1H; H-2''), 2.20-2.12 (m; 2H; H-4), 2.35-2.20 (m; 1H; H-1), 3.97 (dt; $^3J_{\text{H,H}}=4.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}}=11.0$ Hz; 2H; H-2).

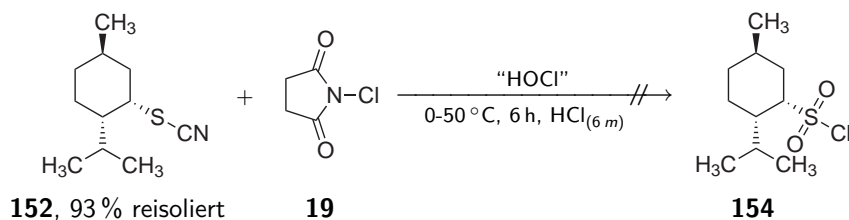
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_1$) $\delta = 20.5$ (s; C-1'). 21.2 (s; C-1'', C-3''), 22.1 (s; C-1'', C-3''), 25.5, 26.5, 26.8, 30.6, 34.8, 47.0 (s; C-6, C-1, C-5, C-2'', C-4, C-3), 53.4 (s; C-2), 113.4 (s; C-1''').

8.4.10 Neomenthylsulfonsäurechlorid (TRE280)

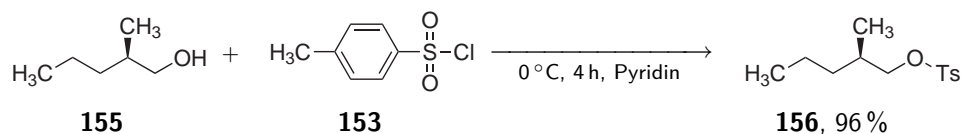


In einem Schlenk Kolben wurden 1.00 g (5.08 mmol, 1.00 eq) Menthylthiocyanat **152** und 4.57 mL (4.57 g, 254 mmol, 50.0 eq) Wasser vorgelegt und auf $0-5^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde Chlorgas langsam eingeleitet bis eine leicht grüne Farbe in der Reaktionslösung entstand. Zugleich bildete sich ein gelber orangener Schaum auf der Wasserphase. Nach Eintreten der Grünfärbung erfolgte die Einleitung von synthetischer Luft bis die grüne Farbe des Chlorgases entfernt war. Es konnten 280 mg (1.42 mmol, 93 %) des Ausgangsmaterials nach Extraktion mit Diethylether reisoliert werden.

8.4.11 Neomenthylsulfonsäurechlorid (TRE494)



300 mg (1.52 mmol, 1.00 eq) (–)-Neomenthylthiocyanat **152** wurden in einer Suspension von 0.5 mL HCl (6 molar) und 6 mL in Salzsäure gesättigtem Diethylether gelöst und anschließend bei 0°C insgesamt 1.62 g (12.2 mmol, 8.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid **19** in kleinen Portionen zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h gerührt. Hierbei wurde der Reaktionsverlauf über GCMS bestimmt jedoch kein Reaktionsumsatz festgestellt. Der Rückstand wurde nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck über eine Säule mit Pentan/Ethylether aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösemittels unter verminderten Druck wurden die flüchtigen Komponenten des Rückstandes über ein U-Rohr einkondensiert und so 280 mg, 1.42 mmol, 93 % der Ausgangsverbindung **152** reisoliert.

8.4.12 (2*R*)-2-Methylpentyltosylat (TRE466)

10.2 g (100 mmol, 1.0 eq) (*R*)-2-Methylpentan-1-ol **155** wurden in 31.6 g (400 mmol, 4.00 eq) Pyridin **143** gelöst. Bei 0 °C wurden innerhalb von zwei Stunden unter Rühren portionsweise 19.1 g (100 mmol, 1.00 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid **153** zugegeben. Hierbei wurde darauf geachtet, dass eine Reaktionstemperatur von 5 °C nicht überschritten wurde. Die Reaktion wurde 18 h bei 0-5 °C gerührt. Anschließend wurden 75 mL Wasser zugesetzt und es wurde viermal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und dreimal mit 100 mL dreimolarer Salzsäure und mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organischen Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **156** wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 24.5 g (95.6 mmol, 96 %) erhalten.

Ausbeute: 24.5 g, 95.6 mmol, 96 %

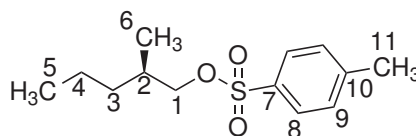
Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$

Molare Masse: 256.36 g/mol

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = 1.7^\circ$ (Acetonitril)

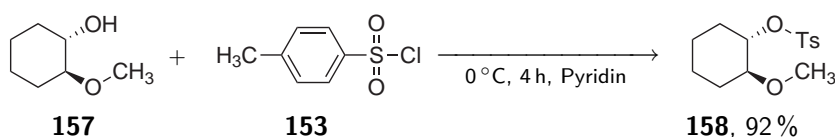
FT-IR: (ATR) $\nu = 553$ (s), 572 (m), 590 (w), 603 (w), 665 (s), 686 (w),
 (charakt.) 705 (w), 740 (w), 790 (m), 812 (m), 837 (w), 867 (w), 894 (w),
 933 (m), 964 (m), 1020 (w), 1037 (w), 1074 (w), 1097 (w),
 1120 (w), 1174 (s), 1188 (w), 1290 (w), 1305 (w), 1357 (m),
 1458 (w), 1465 (w), 1494 (w), 1598 (w), 2873 (w), 2929 (w),
 2958 (w).



^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 0.82-0.95 (m; 6H; H-6, H-5), 1.04-1.16 (m; 2H; H-4), 1.22-1.38 (m; 2H; H-3), 1.74-1.85 (m; 1H; H-2), 2.46 (s; 3H; H-9), 3.78-3.92 (m; 2H; H-1), 7.36 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz; 2H; H-7), 7.80 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz; 2H; H-8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 14.1 (s; C-5), 16.4 (s; C-6), 19.7 (s; C-4), 21.6 (s; C-13), 32.6 (s; C-2), 34.9 (s; C-3), 75.2 (s; C-1), 127.9 (s; C-10), 129.8 (s; C-11), 133.2 (s; C-9), 144.6 (s; C-12).

8.4.13 (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexyltosylat (TRE467)



Zu einer Lösung aus 31.6 g (400 mmol, 4.00 eq) Pyridin **143** und 13.0 g (100 mmol, 1.00 eq) (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexanol **157** wurden bei 0 °C innerhalb von zwei Stunden unter Rühren portionsweise 19.0 g (100 mmol, 1.00 eq) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid **153** zugegeben. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Reaktionstemperatur von 5 °C nicht überschritten wurde. Die Reaktion wurde 18 h bei 0-5 °C nach. Es wurden 60 mL Wasser zugesetzt und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit jeweils 50 mL dreimolarer Salzsäure und einmal mit 50 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **158** mit einer Ausbeute von 26.1 g (92.1 mmol, 92 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 26.1 g, 92.1 mmol, 92 % (Lit.: 80 % [91])

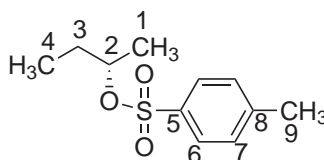
Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$

Molare Masse: 284.37 g/mol

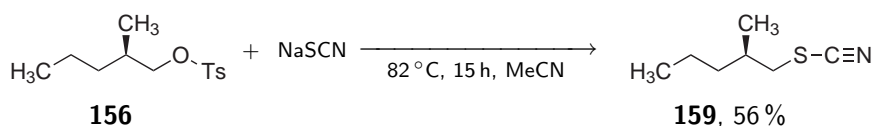
Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ\text{cm}^2\text{g}^{-1} = +37.4^\circ$ (Acetonitril)

Ausbeute:	21.1 g (92.5 mmol, 93 %) Lit.: 99 % [4]
Habitus:	farbloses Öl
Summenformel:	C ₁₁ H ₁₆ O ₃ S
Molare Masse:	228.31 g/mol
Opt. Rotation:	($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = -2.9^\circ$ (Acetonitril)
FT-IR:	(ATR) $\nu = 553$ (s), 572 (w), 592 (w), 661 (s), 684 (w), 705 (w), (charakt.) 740 (w), 758 (w), 775 (w), 813 (m), 852 (w), 896 (s), 960 (w), 993 (w), 1020 (w), 1091 (w), 1172 (s), 1186 (w), 1211 (w), 1271 (w), 1290 (w), 1305 (w), 1350 (m), 1458 (w), 1494 (w), 1598 (w), 1654 (w), 2881 (w), 2937 (w), 2976 (w).



¹ H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ₁) $\delta = 0.83$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.4$ Hz; 3H; H-4), 1.26 (d; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 3H; H-1), 1.57-1.62 (m; 2H; H-3), 2.46 (s; 3H; H-9), 4.57-4.59 (m; 1H; H-2), 7.35 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-7), 7.81 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-8).
¹³ C{ ¹ H}-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃ -d ₁) $\delta = 9.3$ (s; C-4), 20.3 (s; C-1), 26.7 (s; C-9), 29.5 (s; C-3), 81.9 (s; C-2), 127.7 (s; C-6), 129.7 (s; C-7), 134.6 (s; C-6), 144.4 (s; C-9).

8.4.15 (2R)-2-Methylpentylthiocyanat (TRE470)



Zu einer Lösung von 17.6 g (68.7 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Methylpentyl-4-methylbenzolsulfonat **156** in 60 mL Acetonitril wurden 5.84 g (72.1 mmol, 1.05 eq) Natriumthiocyanat

gegeben. Es wurde für vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 100 mL Acetonitril gewaschen. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde bei 60 mbar fraktioniert destilliert und die Produktfraktion bei 90 °C gesammelt. Es konnten 5.46 g (38.1 mmol, 56 %) des Produktes **159** als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute: 5.46 g, 38.1 mmol, 56 %

Habitus: farbloses Öl

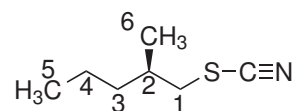
Summenformel: $C_7H_{13}NS$

Molare Masse: 143.25 g/mol

Siedepunkt: 90 °C, 60 mbar

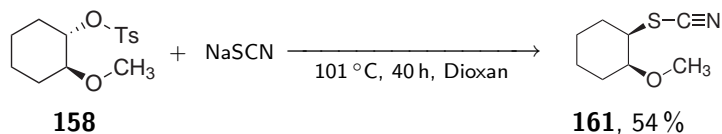
Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = +2.7^\circ$ (Acetonitril)

FT-IR: (ATR) $\nu = 704$ (m), 742 (w), 810 (w), 947 (w), 1089 (w),
(charakt.) 1155 (w), 1251 (m), 1274 (w), 1381 (m), 1419 (w), 1458 (s),
2154 (s), 2873 (m), 2929 (s), 2958 (s).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 0.95$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 3H; H-6),
1.07 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz; 3H; H-5), 1.33-1.39 (m; 4H; H-3, H-4),
1.92 (m; 1H; H-2), 2.78 (dd; $^3J_{\text{H,H}}=7.5$ Hz $^3J_{\text{H,H}}=12.8$ Hz; 1H;
H-1a), 3.06 (dd; $^3J_{\text{H,H}}=5.6$ Hz $^3J_{\text{H,H}}=12.8$ Hz; 1H; H-1b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 14.1$ (s; C-5), 18.5 (s; C-6), 19.9 (s;
C-4), 33.5 (s; C-2), 37.5 (s; C-3), 41.4 (s; C-1), 112.9 (s; C-
SCN).

8.4.16 (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexyl-1-thiocyanat (**TREJ22**)

Zu einer Lösung von 15.1 g (53.2 mmol, 1.00 eq) (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexyl-4-methylbenzolsulfonat **158** in 50 mL 1,4-Dioxan wurden unter Rühren 4.52 g (55.9 mmol, 1.05 eq) Natriumthiocyanat gegeben. Es wurde für 40 h im Rückfluss erhitzt und anschließend der entstehende Feststoff abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit 50 mL Acetonitril gewaschen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde bei 0.3 mbar destilliert und die Produktfraktion bei 62 °C gesammelt. Es konnten 4.95 g (28.9 mmol, 54 %) des Produktes **161** als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute: 4.95 g, 28.9 mmol, 54 %

Habitus: farbloses Öl

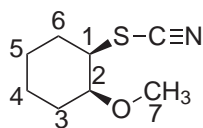
Summenformel: C₈H₁₃NS

Molare Masse: 171.26 g/mol

Siedepunkt: 62 °C, 0.3 mbar

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^{\circ}\text{cm}^2\text{g}^{-1} = 2.4^{\circ}$ (THF)

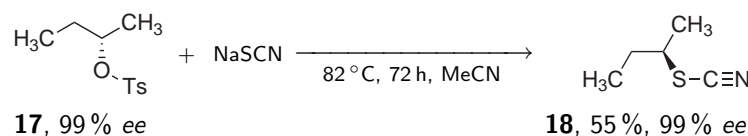
FT-IR: (ATR) $\nu = 732\text{ (w)}, 941\text{ (w)}, 1087\text{ (s)}, 1099\text{ (s)}, 1195\text{ (w)},$
(charakt.) $1369\text{ (w)}, 1448\text{ (w)}, 2150\text{ (m)}, 2827\text{ (w)}, 2862\text{ (w)}, 2935\text{ (m)}.$



¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃-d₁) $\delta = 1.20\text{-}2.10\text{ (m; 8H; H-3,H-4,H-5,H-6)}, 3.06\text{-}3.16\text{ (m; 1H; H-1)}, 3.38\text{ (s; 3H; H-7)}, 3.53\text{-}3.60\text{ (m; 1H; H-2)}.$

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CDCl₃-d₁) δ = 20.4 (s; C-5), 23.7 (s; C-4), 27.7 (s; C-6), 29.1 (s; C-3), 52.7 (s; C-7), 56.4 (s; C-1), 77.6 (s; C-2), 113.1 (s; C-SCN).

8.4.17 (2*R*)-Butan-2-ylthiocyanat (TRE469)



In 100 mL Acetonitril wurden 18.4 g (80.5 mmol, 1.00 eq) (*S*)-*sec*-Butyl-4-methylbenzol-sulfonat **17** gelöst. Zu der Lösung wurden unter Rühren 7.82 g (80.5 mmol, 1.00 eq) Kaliumthiocyanat gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zum Rückfluss erhitzt und 72 h bei 85 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit 70 mL Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde mit 100 mL Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach erneuter Filtration und Waschen des Niederschlags mit 20 mL Dichlormethan wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Vom Rohprodukt wurde nach der Bestimmung der Ausbeute ein GCMS Spektrum aufgenommen und das Verhältnis von Thiocyanat und Isothiocyanat bestimmt. Anschließend wurde auf die errechnete Menge Isothiocyanat 0.5 Äquivalente Isophorondiamin (0.66 g) gegeben und der Rückstand per Kugelrohrdestillation (80 °C, 0.2 mbar) aufgereinigt. Das Produkt **18** wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 5.12 g (44.4 mmol, 55 %) isoliert.

Ausbeute: 5.12 g, 44.4 mmol, 55 %

Habitus: farbloses Öl

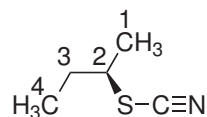
Summenformel: C_5H_9NS

Molare Masse: 115.20 g/mol

Siedepunkt: 95 °C, 67 mbar

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, $1\text{ g}/100\text{ mL}$) $\alpha_D^{20}/^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = -58.6^\circ$ (Acetonitril)

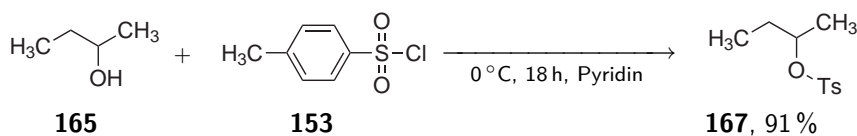
FT-IR: (ATR) ν = 792 (m), 958 (m), 997 (m), 1060 (m), 1151 (m),
(charakt.) 1226 (m), 1294 (m), 1334 (w), 1382 (m), 1456 (s), 2104 (m),
2125 (m), 2152 (s), 2877 (w), 2933 (m), 2970 (s).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 1.07 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.4$ Hz; 3H; H-4), 1.53 (d; $^3J_{\text{H,H}}=6.6$ Hz; 3H; H-1), 1.77-1.83 (m; 2H; H-3), 3.21-3.28 (m; 1H; H-2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 11.5 (s; C-4), 21.5 (s; C-1), 30.2 (s; C-3), 47.4 (s; C-2), 111.6 (s; SCN).

8.4.18 Toluol-4-sulfonsäure-sec-butylester (TRE297)



In 50 mL CH_2Cl_2 wurden 6.95 mL (5.56 g, 75.0 mmol, 1.00 eq) *rac*-2-Butanol **165** und 12.1 mL (11.9 g, 150 mmol, 2.00 eq) Pyridin gelöst. Anschließend erfolgte bei 0 °C die Zugabe von 15.7 g (82.5 mmol, 1.10 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid **153**. Hierbei wurde darauf geachtet, dass eine Reaktionstemperatur von 5 °C nicht überschritten wurde. Die Reaktion wurde 18 h bei 0-5 °C gerührt. Anschließend wurden 75 mL Wasser zugeetzt und viermal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit fünf mal 100 mL einer dreimolaren Salzsäure und 100 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **167** wurde als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 7.90 g (68.6 mmol, 91 %) isoliert.

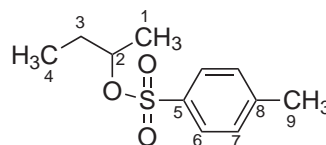
Ausbeute: 7.90 g (68.6 mmol, 91 %) (Lit.: 99 % [4])

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$

Molare Masse: 228.31 g/mol

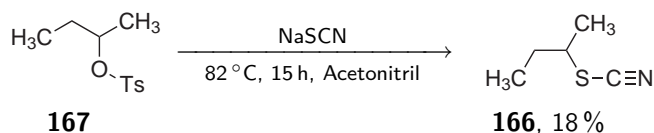
FT-IR: (ATR) ν = 553 (s), 572 (w), 592 (w), 661 (s), 684 (w), 705 (w), 740 (w), 758 (w), 775 (w), 813 (m), 852 (w), 896 (s), 960 (w), 993 (w), 1020 (w), 1091 (w), 1172 (s), 1186 (w), 1211 (w), 1271 (w), 1290 (w), 1305 (w), 1350 (m), 1458 (w), 1494 (w), 1598 (w), 1654 (w), 2881 (w), 2937 (w), 2976 (w).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 0.83 (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.4$ Hz; 3H; H-4), 1.26 (d; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 3H; H-1), 1.57-1.62 (m; 2H; H-3), 2.46 (s; 3H; H-9), 4.57-4.59 (m; 1H; H-2), 7.35 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-7), 7.81 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 9.3 (s; C-4), 20.3 (s; C-1), 26.7 (s; C-9), 29.5 (s; C-3), 81.9 (s; C-2), 127.7 (s; C-6), 129.7 (s; C-7), 134.6 (s; C-6), 144.4 (s; C-9).

8.4.19 Butan-2-ylthiocyanat (TRE305)



Zu einer Lösung von 6.00 mL (6.78 g, 58.9 mmol, 1.00 eq) *sec*-Butyl-4-methylbenzolsulfonat **167** in 50 mL Acetonitril wurden 3.03 g (31.2 mmol, 0.53 eq) Kaliumthiocyanat zugegeben. Es wurde für 15 h unter Rückfluss gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und der Filterkuchen mit 50 mL Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand nach Zugabe von 1.60 mL (1.50 g, 8.82 mmol, 0.15 eq) Isophorondiamin bei 0.9 mbar destilliert und die Produktfraktion bei 33 °C gesammelt. Es konnten 1.20 g (10.4 mmol, 18 %) des Produktes **166** als farbloses Öl isoliert werden. Die Auftrennung der Enantiomere erfolgte mittels chiraler Gaschromatographie.

Säule: Chiraldex γ -TA (20 m x 0.25 mm). Flow: 1.3 mL/min.

Temperaturverlauf **1.** 20 min - 80 °C isotherm. **2.** Ausheizen 10 °C/min auf 160 °C. Gesamtdauer 38 min

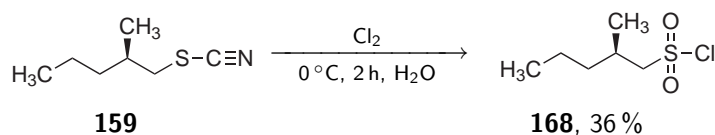
Retentionszeit: *R*-Enantiomer: 27.13 min, *S*-Enantiomer: 29.08 min

Ausbeute: 1.2 g, 10.4 mmol, 18 %

Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE469, S. 211.

8.4.20 (*R*)-2-Methylpentansulfonylchlorid (TREJ21)



Zu einer Mischung von 3.38 g (23.6 mmol, 1.00 eq) (*2R*)-2-Methylpentylthiocyanat **159** und 50 mL Wasser wurde unter Rühren bei 0–5 °C für 8.5 h Cl₂ eingeleitet. Anschließend wurde Luft eingeleitet bis die leichte Grünfärbung der Lösung verschwunden war. Die Mischung wurde drei mal mit je 25 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 30 mL Diethylether gewaschen und anschließend die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wurde bei 0.7 mbar destilliert und die Produktfraktion bei 62 °C gesammelt. Es konnten 1.57 g (8.48 mmol, 36 %) des Produktes **168** als farbloses Öl gewonnen werden.

Ausbeute: 1.57 g, 8.48 mmol, 36 %

Habitus: farbloses Öl

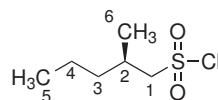
Summenformel: C₆H₁₃ClSO₂

Molare Masse: 184.68 g/mol

Siedepunkt: 62 °C, 0.7 mbar

Opt. Rotation: (λ=589 nm, 1 g/100 mL) α_D²⁰/° cm² g⁻¹ = -6.4° (Acetonitril)

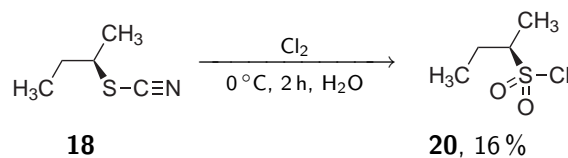
FT-IR: (ATR) ν = 750 (s), 825 (m), 1087 (w), 1163 (s), 1367 (s),
(charakt.) 1460 (w), 2875 (w), 2933 (w), 2962 (w).



^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 0.71 (t; $^3J_{\text{H,H}}$ =6.4 Hz; 3H; H-5),
0.97 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.0 Hz; 3H; H-6), 1.09-1.37 (m; 4H; H-3, H-4),
2.16 (m; 1H; H-2), 3.28-3.41 (m; 1H; H-1a), 3.47-3.58 (m; 1H;
H-1b).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 13.9 (s; C-5), 19.3 (s; C-6), 19.6 (s;
C-4), 30.4 (s; C-2), 38.3 (s; C-3), 72.5 (s; C-1),

8.4.21 (*R*)-2-Butansulfonylchlorid (TREJ17)

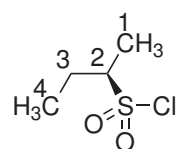


Zu einer Mischung von 1.00 mL (960 mg, 8.33 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** und 20 mL Wasser wurde unter Rühren bei 0–5 °C über 3.5 h Cl_2 eingeleitet bis die klare Mischung eine leicht grüne Farbe angenommen hatte. Danach wurde Luft eingeleitet bis die grüne Farbe des Chlorgases entfernt war. Die Mischung wurde anschließend dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand bei 0.8 mbar destilliert. Die Produktfraktion wurde bei und 51 °C gesammelt und so insgesamt 210 mg (1.34 mmol, 16 %) des Produktes **20** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 210 mg, 1.34 mmol, 16 %

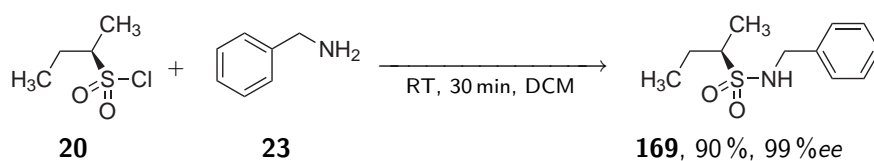
Habitus: farbloses Öl

Summenformel:	C ₄ H ₉ ClO ₂ S
Molare Masse:	156.63 g/mol
Siedepunkt:	51 °C, 0.8 mbar
Opt. Rotation:	(λ=589 nm, 1 g/100 mL) α _D ²⁰ /° cm ² g ⁻¹ = +1.7° (THF)
FT-IR:	(ATR) ν = 613 (m), 661 (m), 705 (m), 785 (w), 1016 (w), (charakt.) 1062 (w), 1116 (w), 1147 (s), 1168 (s), 1242 (w), 1263 (w), 1359 (s), 1456 (w), 2883 (w), 2943 (w), 2980 (w).



¹ H-NMR:	(300 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ = 1.14 (t; ³ J _{H,H} =7.4 Hz; 3H; H-4), 1.62 (d; ³ J _{H,H} =7.1 Hz; 3H; H-1), 1.70-1.90 (m; ³ J _{H,H} =6.6 Hz; 1H; H-3a), 2.20-2.40 (m; 1H; H-3b), 3.45-3.65 (m; 1H; H-2).
¹³ C{ ¹ H}-NMR:	(75 MHz, CDCl ₃ -d ₁) δ = 10.9 (s; C-4), 14.5 (s; C-1), 24.4 (s; C-3), 73.2 (s; C-2).

8.4.22 *N*-Benzyl-(*R*)-butan-2-sulfonamid (TRE305b)



In 5 mL Dichlormethan wurden 100 mg (0.64 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Butylsulfonylchlorid **20** und 0.35 mL (342 mg, 3.2 mmol, 5.00 eq) Benzylamin **23** für 24 h gerührt und anschließend der Rückstand nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck über eine kurze Säule aufgearbeitet. Es konnten 131 mg (0.58 mmol, 90 %) des Produktes **169** als farbloses Öl isoliert werden.

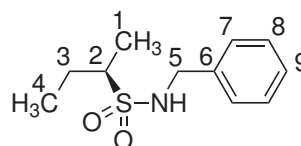
Ausbeute: 131 mg, 0.58 mmol, 90 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $C_{11}H_{17}NO_2S$

Molare Masse: 227.33 g/mol

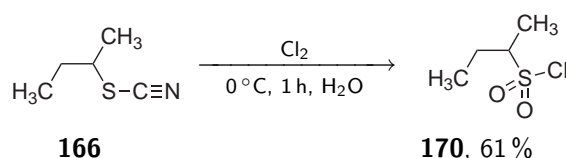
FT-IR: (ATR) $\nu = 603$ (s), 650 (m), 698 (m), 738 (s), 786 (w), 856 (w),
(charakt.) 887 (w), 962 (w), 1014 (m), 1033 (w), 1066 (m), 1136 (w),
1190 (w), 1244 (m), 1263 (m), 1313 (m), 1382 (w), 1454 (m),
1583 (w), 1631 (m), 1697 (m), 2877 (w), 2937 (w), 2970 (w),
3064 (w), 3088 (w), 3169 (w).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 0.81$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 3H; H-4),
1.29 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.1$ Hz; 3H; H-1), 2.68-2.82 (m; 1H; H-3a), 2.97-
3.10 (m; 1H; H-3b), 3.09-3.23 (m; 2H; H-2). 4.59 (s; 1H; H-5),
5.3 (bs; 1H; N-H), 7.1-7.6 (m; 5H; H-7, H-8, H-9).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 11.5$ (s; C-4), 14.1 (s; C-1), 24.2 (s;
C-3), 57.2 (s; C-2), 27.2 (s; C-5), 127.3 (s; C-9), 128.7 (s; C-7),
128.9 (s; C-8), 130.0 (s; C-6).

8.4.23 2-Butansulfonylchlorid (TRE306)



Zu einer Mischung von 1.00 mL (960 mg, 8.33 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Butylthiocyanat **166** und 20 mL Wasser wurde unter Rühren bei 0–5 °C über 1 h Cl_2 eingeleitet bis die klare Mischung eine leicht grüne Farbe angenommen hatte. Das gelöste Chlorgas wurde durch

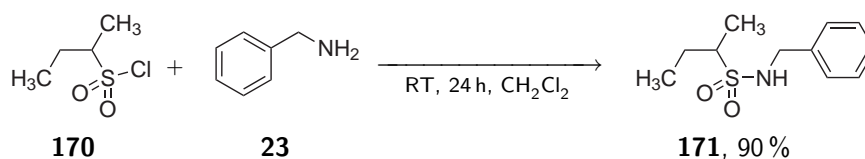
Einleiten von synthetischer Luft entfernt und die Mischung wurde anschließend dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der so erhaltene Rückstand bei 0.8 mbar destilliert. Die Produktfraktion wurde bei und 51 °C gesammelt und so insgesamt 800 mg, (5.11 mmol, 61 %) des Produktes **170** als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 800 mg, 5.11 mmol, 61 %

Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TREJ17, S. 215.

8.4.24 *N*-Benzylbutan-2-sulfonamid (TRE307)

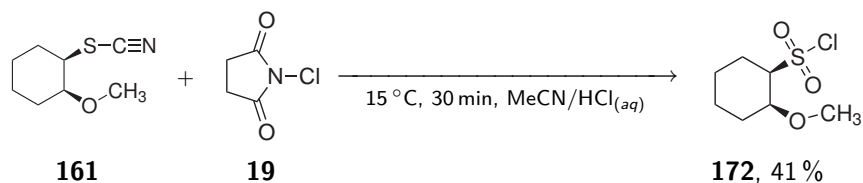


In 5.0 mL CH₂Cl₂ wurden 100 mg (0.64 mmol, 1.00 eq) 2-Butylsulfonylchlorid **170** und 0.35 mL (342 mg, 3.20 mmol, 5.00 eq) Benzylamin **23** für 24 h gerührt und anschließend der Rückstand nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck über eine kurze Säule aufgearbeitet. Es konnten 321 mg (1.41 mmol, 90 %) des Produktes **171** als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute: 321 mg, 1.41 mmol, 90 %

Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE305b, S. 216.

8.4.25 (1*S*,2*S*)-2-Methoxycyclohexylsulfonylchlorid (TRE495)

In 4 mL salzsauren Acetonitril wurden 400 mg (2.30 mmol, 1.00 eq) (1*S*,2*R*)-2-Methoxycyclohexylthiocyanat **161** und 1.25 g (9.30 mmol, 4.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid **19** bei 0°C gelöst. Anschließend wurde auf 15 °C erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Abschließend wurde für 1 h in 50°C heißen Wasserbad gerührt. Es wurde ein GCMS aufgenommen und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand chromatografisch aufgearbeitet. Es konnten 206 mg (970 μ mol, 41 %) der Produktmischung **172** als farbloses Öl isoliert werden.

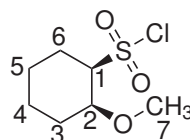
Ausbeute: 206 mg, 970 μ mol, 41 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}_3\text{S}$

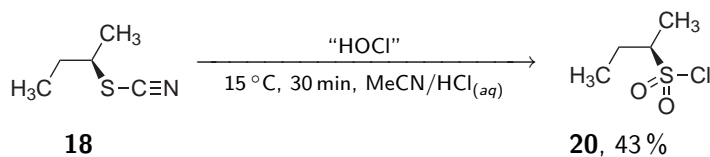
Molare Masse: 171.26 g/mol

Siedepunkt: 62 °C, 0.3 mbar



^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 1.10-2.00 (m; 8H; H-3,H-4,H-5,H-6), 2.02-2.06 (m; 1H; H-1), 2.1-2.3 (m; 3H; H-7), 4.10-4.25 (m; 1H; H-2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 18.5 (s; C-5), 22.6 (s; C-4), 27.2 (s; C-6), 30.4 (s; C-3), 52.7 (s; C-7), 56.7 (s; C-1), 79.8 (s; C-2).

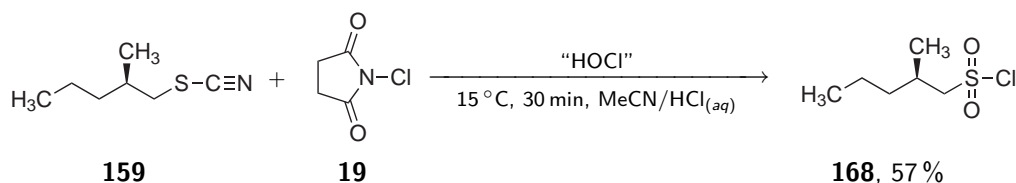
8.4.26 (*R*)-2-Butansulfonylchlorid (TRE496)

In 4 mL salzsauren Acetonitril wurden 280 μ L (264 mg, 2.30 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Butylthiocyanat **18** und 1.23 g (9.20 mmol, 4.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid bei 0 °C gelöst. Anschließend wurde auf 15 °C erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Abschließend wurde für 1 h im 50 °C heißen Wasserbad gerührt. Es wurde ein GCMS aufgenommen und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand chromatografisch aufgearbeitet. Es konnten 154 mg (980 μ mol, 43 %) des Produktes **20** als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute: 154 mg, 980 μ mol, 43 %

Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TREJ17, S. 215.

8.4.27 (*R*)-2-Methylpentansulfonylchlorid (TRE497)

In 4 mL salzsauren Acetonitril wurden 329 mg (2.30 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2-Methylpenthylthiocyanat **159** und 1.23 g (9.20 mmol, 4.00 eq) *N*-Chlorsuccinimid **19** bei 0 °C gelöst. Anschließend wurde auf 15 °C erwärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Danach wurde auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Abschließend wurde für 1 h im 50 °C heißen Wasserbad gerührt. Es wurde ein GCMS aufgenommen und die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand chromatografisch

aufgearbeitet. Es konnten insgesamt 240 mg (1.30 mmol, 57 %) des Produktes als farbloses Öl isoliert werden.

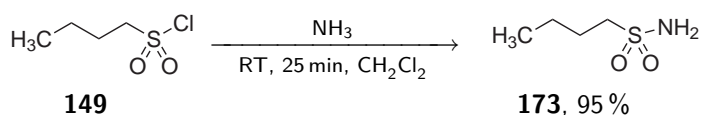
Ausbeute: 240 mg, 1.30 mmol, 57 %

Habitus: farbloses Öl

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TREJ21, S. 214.

8.5 Aliphatische Sulfonimide

8.5.1 *n*-Butansulfonamid (TRE177)



In einem 250 mL Kolben wurden 100 mL Dichlormethan vorgelegt und 10.0 mL (12.0 g, 76.6 mmol, 1.00 eq) 1-Butansulfonylchlorid **149** hinzugegeben. Anschließend wurde 25 min NH_3 eingeleitet. Nach Entfernen des entstandenen NH_4Cl durch Filtration über Kolloidalfilter wurde das Produkt **173** vom Lösemittel befreit und in Ethylacetat aufgenommen. Durch Zugabe von Cyclohexan wurde in der Siedehitze umkristallisiert und das Produkt **173** mit 6.40 g (46.7 mmol, 61 %) Ausbeute isoliert.

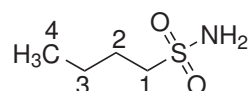
Ausbeute: 6.40 g, 46.7 mmol, 61 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

Molare Masse: 137.2 g/mol

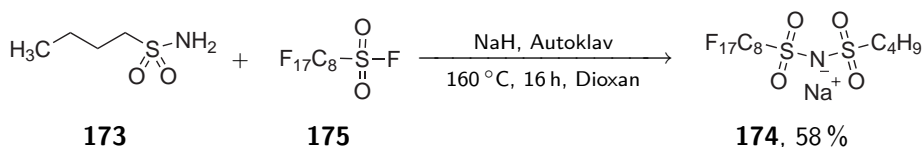
Schmelzpunkt: 46 °C (Literatur: 48 °C [130])



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.98 (t; 3H; H-4), 1.50 (m; 2H; H-3), 1.87 (m; 2H; H-2), 3.14 (t; 2H; H-1), 4.69 (s; 2H; NH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 13.6 (s; C-4), 21.4 (s; C-3), 25.9 (s; C-2), 55.1 (s; C-1).

8.5.2 Natrium-*N*-(perfluoroctylsulfonyl)butansulfonamid (TRE183)



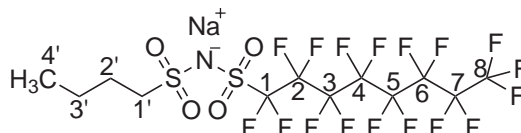
In 10 mL trockenem Dioxan wurden 1.00 g (7.20 mmol, 1.00 eq) 1-Butansulfonylamid **173** und 175 mg, (7.28 mmol, 1.10 eq) Natriumhydrid gerührt und anschließend das Lösemitel unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde in einer Suspension von 1.00 mL (1.83 g, 3.64 mmol, 0.50 eq) Perfluorooctylsulfonylfluorid **175** und 50 mL Dioxan eingetragen. Anschließend wurde im Autoklaven bei 160 °C für 16 h gerührt. Eine Umkristallisation aus Cyc-Hexan/Ethylacetat 4:1 führte zu einer farblosen Salzmischung des Produktes **174** und Ausgangsmaterials aus welcher die Ausbeute mittel ^1H -NMR Spektroskopie bestimmt wurde.

Ausbeute: 1.30 g, 2.10 mmol, 58 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}_2$

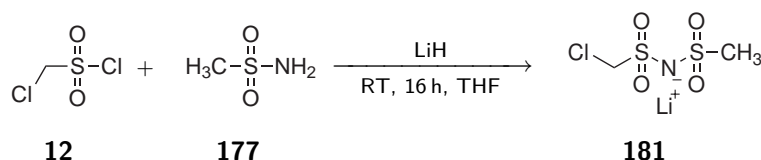
Molare Masse: 619.31 g/mol



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.97 (t; 3H; H-4), 1.49 (m; 2H; H-3), 1.86 (m; 2H; H-2), 3.13 (t; 2H; H-1).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 13.6 (s; C-4'), 21.4 (s; C-3'), 25.9 (s; C-2'), 55.1 (s; C-1'), 105-125 (m; 8H; C-1–C-8).

8.5.3 Lithium-*N*-(chloromethylsulfonyl)methansulfonamid (TRE282)



In einem 50 mL Kolben wurden unter Argon in 30 mL abs. THF 2.10 g (22.1 mmol, 2.00 eq) Methylsulfonamid **177** gelöst. Anschließend wurde 176 mg (22.1 mmol, 2.00 eq) Lithiumhydrid zugegeben und die Suspension bis zur vollständigen Umsetzung von LiH gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 1.00 mL (1.65 g, 11.1 mmol, 1.00 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12**, wobei sich die Lösung stark erwärmte. Nach beendeter Zugabe wurde auf RT gekühlt und 16 h nachgerührt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und von dem verbleibenden Rückstand ESI-MS, GC-MS und NMR Analytik angefertigt.

Vergleichbare Experimente mit unterschiedlichen Basen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

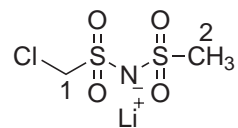
Exp. Nr.	Base	Lösemittel	Zeit	Temperatur	Produktverhältnis
TRE227	<i>t</i> -BuOK	MeCN	48 h	RT	1/1.5
TRE233	<i>t</i> -BuOH&NaH	MeCN	14 h	RT	1/0.5
TRE229	NaH	MeCN	14	RT	1/0.4
TRE230	NaOH	H ₂ O	16	RT	1/2
TRE234	DBU	MeCN	14 h	RT	1/1
TRE235	CsCO ₃	MeCN	14 h	RT	1/0.1
TRE247	NaOMe	MeOH	14 h	RT	1/0
TRE282	LiH	THF	4 h	78 °C	1/0

Ausbeute: Ausbeute nicht bestimmbar

Habitus: viskose Öle

Summenformel: C₂H₅LiNO₄S₂

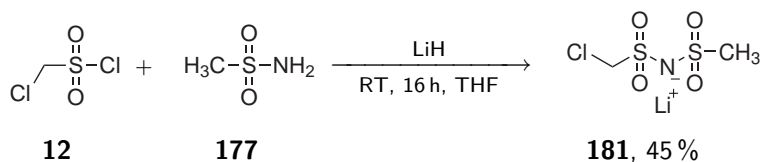
Molare Masse: 213.59 g/mol



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 2.79 (s; 2H; H-2), 4.55 (s; 3H; H-1).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 42.8 (s; C-1), 56.7 (s; C-2).

8.5.4 Lithium-*N*-(chloromethylsulfonyl)methansulfonamid (TRE286)



In 50 mL absoluten THF wurden 2.00 g (21.0 mmol, 1.00 eq) Methylsulfonamid **177** gelöst und mit 167 mg (21.0 mmol, 1.00 eq) Lithiumhydrid deprotoniert. Es wurde zum Rückfluss erhitzt bis kein Feststoff mehr vorhanden war. In kleinen Portionen von 50 μL wurden insgesamt 0.95 mL (1.57 g, 10.5 mmol, 0.50 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12** zugegeben.

Es wurde 10 min gerührt und dann 83.6 mg (10.5 mmol, 0.50 eq) Lithiumhydrid zugegeben. Die Lösung wurde so lange refluxiert bis sich das LiH erneut vollständig aufgelöst hatte. Anschließend wurden 474 μL (783 mg, 5.20 mmol, 0.25 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12** in die nicht mehr kochende Lösung getropft.

Es wurde für 10 min gerührt und anschließend 41.7 mg (5.20 mmol, 0.25 eq) Lithiumhydrid zugegeben, eine vollständige auflösung abgewartet und anschließend 237 μL (391 mg, 2.62 mmol, 0.125 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12** zugegeben.

Nach identischem Schema erfolgte nach einer Wartezeit von 10 min die Zugabe von 20.8 mg (2.62 mmol, 0.125 eq) Lithiumhydrid und 120 μL (196 mg, 1.30 mmol, 0.063 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12**.

Die nächste Zugabe bestand aus 10.5 mg (1.30 mmol, 0.063 eq) Lithiumhydrid und 59 μL (97 mg, 0.65 mmol, 0.031 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12**.

Abschließend wurden 5.2 mg (65 μmol , 0.031 eq) Lithiumhydrid eingetragen und 29 μL

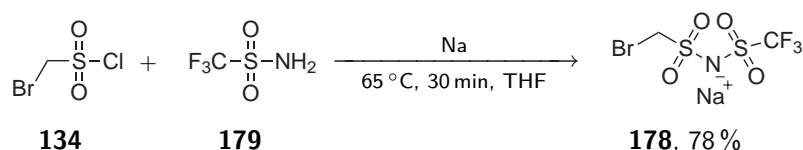
(48.5 mg, 0.33 mmol, 0.016 eq) 1-Chloromethylsulfonylchlorid **12** zugegeben. Bei einem Überschuss von Lithiumhydrid färbte sich die Lösung jeweils von grün nach ockerbraun. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die verbleibende Lösung mit 20 mL abs. Acetonitril über Nacht gerührt wobei das in Acetonitril unlösliche LiCl ausfiel. Der Rückstand wurde mittels ESI-MS, und NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Ausbeute: 2.00 g, 9.36 mmol, 45 %

Habitus: hochviskoser Feststoff

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE282, S. 223.

8.5.5 Natrium-*N*-(bromomethylsulfonyl)trifluormethansulfonamid (TRE344)



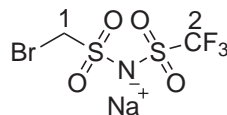
In 25 mL abs. THF wurden 289 mg (12.6 mmol, 1.00 eq) Natrium vorgelegt und im Argongegenstrom 1.87 g (12.6 mmol, 1.00 eq) Trifluormethansulfonamid **179** zugegeben. Es wurde für 2 h im Rückfluss erhitzt, bis sich das gesamte Natrium aufgelöst hatte und eine klare Lösung entstanden war. Unter stark exothermer Reaktion erfolgte die Zugabe von 590 „*mu*L (1.21 g, 6.29 mmol, 0.50 eq) Brommethansulfonsäurechlorid **134**. Zeitgleich trübte sich die Lösung. Nach 30 min Refluxieren wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es bildete sich ein farbloser Rückstand mit einer honigartigen Konsistenz. Dieser wurde in 10 mL Wasser gelöst wobei sich ein zweiphasiges Gemisch bildete. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und unter vermindertem Druck eingengt, wobei ein Feststoff zurück blieb. Dieser enthielt neben dem Produkt **178** noch ca. 10 % Trifluormethansulfonamid. Durch analytische HPLC/ESI-MS (C18-reversed Phase) wurde das Gemisch analysiert, unter Verwendung eines Laufmittelgemisches von 95:5 (H₂O/MeOH).

Ausbeute: ≈ 3.00 g, 9.80 mmol, 78 %

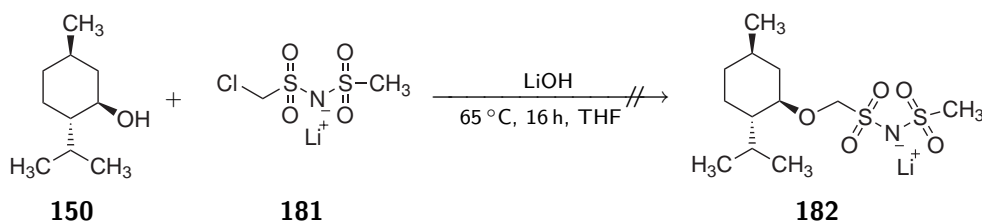
Habitus: farbloses viskoses Öl

Summenformel: $\text{C}_2\text{H}_2\text{BrF}_3\text{NNaO}_4\text{S}_2$

Molare Masse: 306.08 g/mol

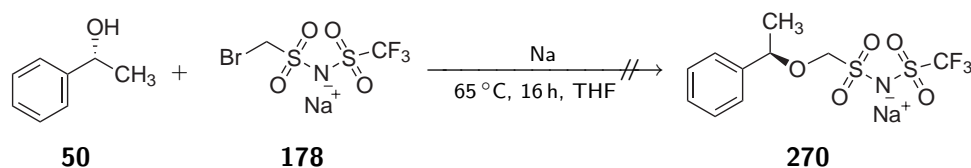
 $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 4.61$ (s; 2H; H-1). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 45.3$ (s; C-1), 120.2 (q; $^1J_{\text{C,F}}=322$ Hz; C-2).

8.5.6 Lithium-*N*-((((1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexyl)oxy)methyl)sulfonyl)methansulfonamid (TRE292)



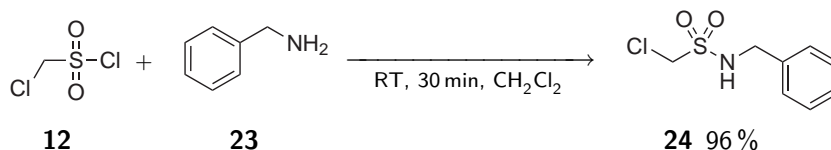
In 8 mL Tetrahydrofuran wurden 156 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) (–)-Menthol **150** und 213 mg (1.00 mmol, 1.00 eq) Lithium-*N*-(chloromethylsulfonyl)methansulfonamid **181** gelöst und für 16 h in der Siedehitze gerührt. Nach 15 h konnte mittels ESI-MS Analyse kein Reaktionsumsatz nachgewiesen werden. Nach Zugabe von 47.9 mg (2.00 mmol) Lithiumhydroxid fiel binnen 5 min ein brauner Feststoff aus. Es wurde für 16 h im Rückfluss erhitzt jedoch konnte über ESI-MS weder eine Abnahme des Massenpeak des Ausgangsmaterials noch ein Produktmassepeak festgestellt werden.

8.5.7 Natrium-*N*-(((1*R*)-1-phenylethoxy)methansulfonyl)trifluormethansulfonamid (TRE358)



In 20 mL abs. THF wurden 973 μL (983 mg, 8.04 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-*sec*-Phenylethanol **50** gelöst und anschließend in der Siedehitze 185 mg, (8.04 mmol, 1.00 eq) Natrium aufgelöst. Hierzu erfolgte die Zugabe von 1.23 g (4.02 mmol, 0.50 eq) Natrium-*N*-(bromomethansulfonyl)trifluormethansulfonamid **178**. Die Lösung wurde für 16 h refluxiert und in unregelmäßigen Abständen der Reaktionsumsatz durch ESI-MS kontrolliert. Zu keiner Zeit konnte bei der Reaktion die Bildung des Produktes **270** durch ESI-MS nachgewiesen werden.

8.5.8 *N*-Benzyl-1-chlormethansulfonamid (TRE298)



In 20.0 mL 1,2-Dichlorethan wurden 650 μL (1.10 g, 7.20 mmol, 1.00 eq) 1-Chlormethylsulfonylchlorid **12** gelöst und unter Argonatmosphäre und Wasserkühlung 4.00 mL (3.96 g, 37.0 mmol, 5.00 eq) Benzylamin **23** zugegeben. Die Lösung trübte sich sofort und ein farbloser Niederschlag bildete sich. Es wurde weitere 30 min gerührt und anschließend mit 25 mL 10 %-iger Salzsäure angesäuert. Nach zweimaliger Extraktion mit 50 mL Dichlormethan wurden die organischen Phasen vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet und anschließend mit Pentan/Ethylacetat chromatographisch getrennt (Produkt/Kieselgel (1:50), Pentan/Ethylacetat 4:1, Verunreinigung $R_F=0.95$, Produkt **24** $R_F=0.5$). Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck fiel das Produkt als farbloser Feststoff an. Dieser wurde aus *n*-Heptan umkristallisiert und nach 72 h trocknen im Feinvakuum analysiert. Insgesamt konnten 1.52 g (6.90 mmol, 96 %) des Produktes **24** isoliert werden.

Ausbeute: 1.52 g, 6.90 mmol, 96 %
 Habitus: farbloser kristalliner Feststoff

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$

Molare Masse: 219.69 g/mol

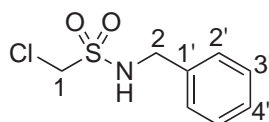
Elementar- Gefunden C: 43.80 %, H: 4.60 %, N: 6.35 %

analyse: Berechnet C: 43.74 %, H: 4.59 %, N: 6.38 %

ESI/API-MS MS: $m/z = 218.7$

(neg., charakt.)

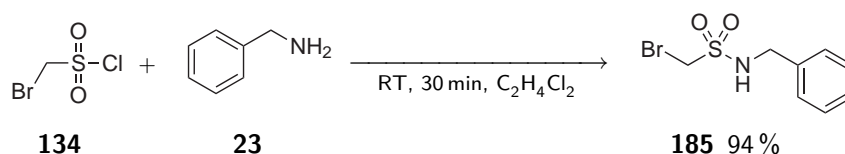
FT-IR: (ATR) $\nu = 559$ (s), 611 (w), 696 (s), 729 (s), 779 (m), 806 (w), 819 (w), 842 (m), 912 (w), 985 (w), 1024 (m), 1064 (m), 1083 (m), 1136 (s), 1207 (w), 1246 (w), 1325 (s), 1369 (w), 1384 (w), 1431 (m), 1456 (m), 1494 (w), 2943 (m), 2958 (w), 3022 (w), 3284 (m).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 4.22$ (m; 2H; H-2), 4.87 (s; 2H; H-1), 7.20-7.50 (m; 5H; H-2', H-3', H-4'), 8.3 (s; 1H; N-H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 46.5$ (s; C-1), 55.5 (s; C-2), 127.8 (s; C-4'), 128.0 (s; C-2'/C-3'), 128.8 (s; C-2'/C-3'), 138.5 (s; C-1').

8.5.9 *N*-Benzyl-1-brommethansulfonamid (TREPRA09)



In einem 10 mL Kolben wurden 487 μL (1.00 g, 5.17 mmol, 1.00 eq) Brommethansulfonsäurechlorid **134** in 7.50 mL 1,2-Dichlorethan gelöst. Diese Lösung wurde auf 0 °C

gekühlt. Über einen Tropftrichter erfolgte die Zugabe von 2.26 mL (2.21 g, 20.7 mmol, 5.00 eq) Benzylamin **23**, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 5 min zum Abschluss der Reaktion zum Sieden erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 mL verdünnter HCl das verbleibende Amin hydrolysiert und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt **185** wurde über Säulechromatographie aufgearbeitet. Kieselgel / Produkt (5:1) Eluent = Pentan/Ethylacetat (4:1). Insgesamt konnten 1.29 g (4.88 mmol, 94 %) des Produktes **185** isoliert werden.

Ausbeute: 1.29 g, 4.88 mmol, 94 %

Habitus: farbloser kristalliner Feststoff

Summenformel: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$

Molare Masse: 264.14 g/mol

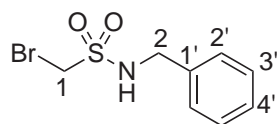
Elementar- Gefunden C: 36.56 %, H: 3.83 %, N: 5.24 %

analyse: Berechnet C: 36.38 %, H: 3.82 %, N: 5.30 %

ESI/API-MS MS: $m/z = 263.14$

(neg., charakt.)

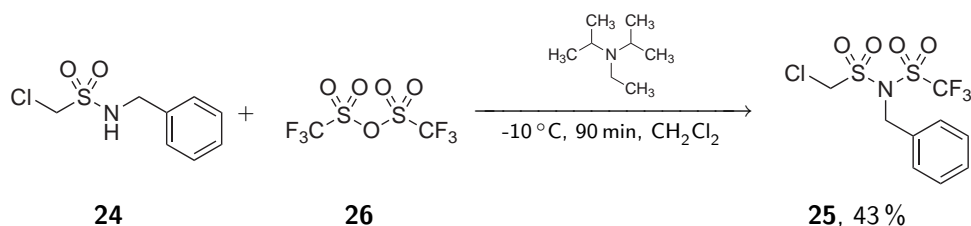
FT-IR: (ATR) $\nu = 653$ (s), 692 (s), 721 (s), 750 (m), 792 (m), 813 (m),
(charakt.) 835 (s), 900 (m), 999 (w), 1028 (m), 1058 (s), 1082 (m),
1111 (m), 1145 (s), 1215 (m), 1255 (w), 1280 (w), 1300 (m),
1321 (s), 1367 (m), 1415 (m), 1438 (m), 1496 (w), 2956 (w),
3028 (w), (m).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 4.61$ (s; 2H; H-1), 5.10 (s; 2H; H-2),
5.80 (s; 1H; N-H), 7.32-7.62 (m; 5H; H-2', H-3', H-4').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 55.9 (s; C-1), 59.6 (s; C-2), 129.0 (s; C-2',C-6'/C-3',C-5'), 129.5 (s; C-4'), 129.7 (s; C-2',C-6'/C-3',C-5'), 133.0 (s; C-1').

8.5.10 *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)chlormethansulfonamid (TRE299)



In 25 mL trockenem Dichlormethan wurden 878 mg (4.00 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzyl-1-chlormethansulfonamid **24** gelöst und 660 μL (517 mg, 4.0 mmol, 1.00 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin zugegeben. Es wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 800 μL (1.35 g, 4.80 mmol, 1.20 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugegeben, für eine Stunde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Unter vermindertem Druck wurden die flüchtigen Komponenten und das Lösemittel entfernt. Anschließend wurde der Rückstand mit zwei mal 30 mL siedendem Pentan extrahiert. Die aus Pentan erhaltenen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Eine chromatografische Trennung in Pentan/Diethylether (10:1) führte zum Produkt **25** mit einer Ausbeute von 600 mg (1.71 mmol, 43 %).

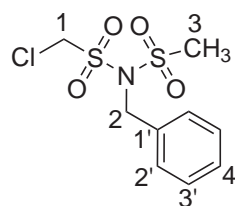
Ausbeute: 600 mg, 1.71 mmol, 43 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}_2$

Molare Masse: 351.75 g/mol

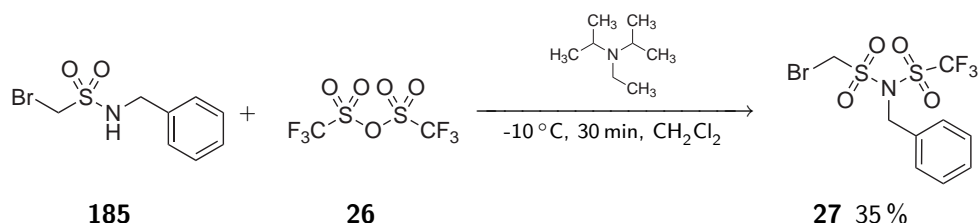
FT-IR: (ATR) ν = 584 (m), 646 (w), 697 (m), 759 (m), 782 (m),
(charakt.) 798 (s), 823 (m), 928 (w), 971 (s), 991 (m), 1052 (w), 1087 (m),
1109 (m), 1155 (m), 1209 (s), 1261 (w), 1354 (m), 1371 (m),
1384 (m), 1408 (m), 1440 (w), 1458 (w), 1494 (w), 2968 (w),
3037 (w).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 4.50 (s; 2H; H-1), 5.00 (s; 2H; H-2), 7.20-7.50 (m; 5H; H-2',H-3',H-4').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) δ = 55.9 (s; C-1), 59.8 (s; C-2), 119.0 (q; $^1J_{\text{C,F}}=322$ Hz; C-3), 129.0 (s; C-2',C-6'/C-3',C-5'), 129.6 (s; C-4'), 129.8 (s; C-2',C-3'), 133.0 (s; C-1').

8.5.11 *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid (TRE311)



In 45 mL abs. Dichlormethan wurden 5.00 g (18.9 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzyl-1-brommethansulfonamid **185** gelöst. Hierbei entstand aufgrund der nicht vollständigen Löslichkeit eine leicht trübe Lösung. Bei Zugabe von 3.10 mL (2.44 g, 18.9 mmol, 1.00 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin klarte diese auf zu einer gelben Lösung. Bei Kühlen auf -10 °C schied sich ein leicht gelber Feststoff ab, welcher durch starkes Rühren in Suspension gehalten wurde. Es erfolgte die Zugabe von 4.70 mL (8.00 g, 28.4 mmol, 1.50 eq) Trifluormethansulfonsäureanhydrid **26** in 10 mL abs. Dichlormethan. Hierbei klarte die Lösung auf und färbte sich rötlich. Es wurde nach vollständiger Zugabe weitere 30 min gerührt und anschließend das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **27** wurde durch chromatografische Trennung mit Pentan/Ethylacetat (4:1) als farbloser Feststoff mit 2.6 g (6.56 mmol, 35 %) Ausbeute isoliert.

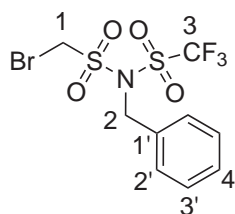
Ausbeute: 2.6 g, 6.56 mmol, 35 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_4\text{S}_2$

Molare Masse: 396.20 g/mol

FT-IR: (ATR) ν = 551 (m), 576 (m), 609 (s), 651 (m), 696 (m),
(charakt.) 756 (m), 786 (m), 800 (s), 819 (m), 925 (w), 974 (s), 997 (m),
1047 (w), 1083 (m), 1109 (m), 1155 (m), 1209 (s), 1261 (w),
1354 (m), 1371 (m), 1384 (m), 1408 (m), 1440 (w), 1458 (w),
1496 (w), 2968 (w), 3037 (w).



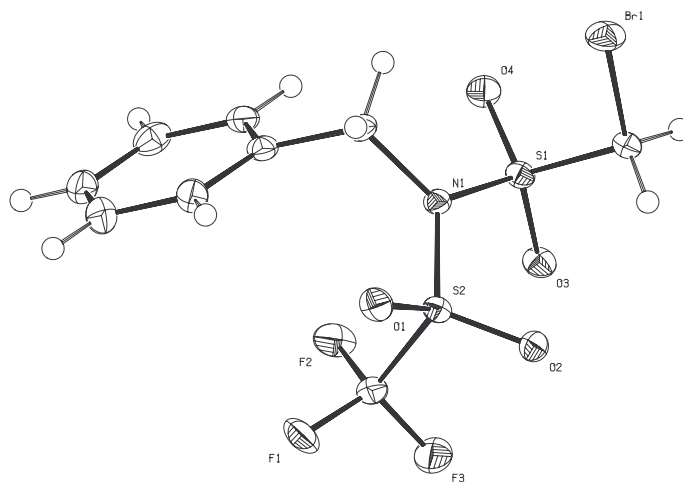
^1H -NMR: (300 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 4.20 (s; 2H; H-1), 4.30 (s; 2H; H-2),
7.06-7.56 (m; 5H; H-2',H-3',H-4').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 55.9 (s; C-1), 59.8 (s; C-2), 119.0 (q;
 $^1J_{\text{C,F}}$ =322 Hz; C-3), 129.0 (s; C-2',C-3'). 129.6 (s; C-4'). 129.8
(s; C-2',C-3'). 133.0 (s; C-2').

^{19}F -NMR: (470 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = -73.0 (s; F-3),

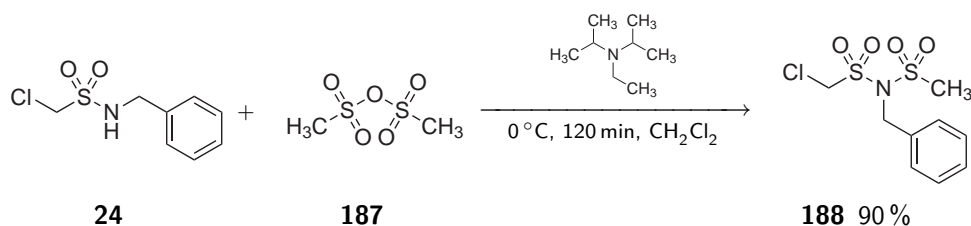
^{15}N -NMR: (50 MHz, CDCl_3 - d_1) δ = 375 (s; N),

Röntgenstrukturanalyse:



Journalnummer	tre311p1
Summenformel	C ₉ H ₉ BrF ₃ NO ₄ S ₂
Molmasse	396.20 g mol ⁻¹
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	triklin, P1
Abmessungen der Elementarzelle	a = 7.0919(5) Å, α = 101.700(4) ° b = 7.7322(7) Å, β = 96.110(4) ° c = 12.8714(8) Å, γ = 95.540(4) °
Elementarzellenvolumen	682.15(9) Å ³
Z	2
Errechnete Dichte	1.929 g m ⁻³
Absorptionskoeffizient	3.365 mm ⁻¹
F(000)	392
Kristallabmessungen	0.2 x 0.2 x 0.1 mm
Θ-Bereich der Datensammlung	1.63 bis 27.00 °
Index-Bereich	-8 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 6, -16 ≤ l ≤ 16
gesammelte Reflexe / unabhängige	3841 / 2894 [R(int) = 0.0226]
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	2222
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / restraints / Parameter	2894 / 0 / 181
Goodness-of-fit für F ²	1.043
R-Indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0327, wR2 = 0.0708
R-Indices	R1 = R1 = 0.0548, wR2 = 0.0989
Restelektronendichte	0.519 und -0.537 e Å ⁻³

8.5.12 *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid (TRE308)



In 60 mL absoluten Dichlormethan wurden 6.60 g (30.0 mmol, 1.00 eq) *N*-Benzyl-1-chloromethansulfonamid **24** gelöst. Hierbei kühlte sich die Lösung binnen Sekunden stark ab. Es erfolgte die Zugabe von 5.00 mL (3.88 g, 30.0 mmol, 1.00 eq) *N,N*-Diisopropylethylamin wonach die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde. Bei dieser Temperatur erfolgte die Zugabe von 7.83 g (45.0 mmol, 1.50 eq) Methansulfonsäureanhydrid **187** gelöst in 20 mL abs. Dichlormethan. Es wurde für 2 h bei 0 °C und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsumsatz anschließend durch GCMS kontrolliert. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Isolation des Produktes **188** aus dem Reaktionsrückstand erfolgte durch kontinuierliche flüssig-flüssig Extraktion mit Pentan. Anfänglich wurden etwa 500 mg/h extrahiert. Nach 24 h wurde die Vorlage gewechselt und eine Ausbeute von 6.75 g (76 %) bestimmt. Nach 48 h konnte die Ausbeute auf insgesamt 8.00 g (26.9 mmol, 90 %) erhöht werden. Die Lagerung des Feststoffes führte binnen kurzer Zeit zu braunen Verfärbungen durch Hydrolyse, weswegen das Produkt **188** als Lösung in Dichlormethan aufbewahrt wurde. Hieraus konnten bei Entfernen des Lösemittels bei Normaldruck und Raumtemperatur Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Ausbeute: 8.00 g, 26.9 mmol, 90 %

Habitus: farbloser Feststoff

Summenformel: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}_2$

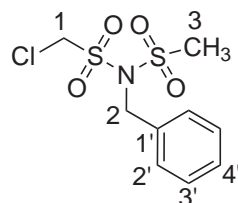
Molare Masse: 297.78 g/mol

Elementar- Gefunden C: 36.37 %, H: 4.05 %, N: 4.65 %

analyse: Berechnet C: 36.30 %, H: 4.06 %, N: 4.70 %

FT-IR: (ATR) $\nu = 584$ (m), 646 (w), 680 (w), 698 (m), 740 (s), 754 (m), 775 (w), 796 (s), 815 (s), 871 (m), 916 (w), 968 (w), 975 (m), 997 (w), 1028 (m), 1047 (s), 1083 (w), 1145 (s), 1201 (w), 1259 (w), 1290 (w), 1325 (m), 1348 (s), 1375 (m), 1408 (w), 1456 (w), 1494 (w), 2929 (w), 2966 (w), 3014 (w), 3041 (w).

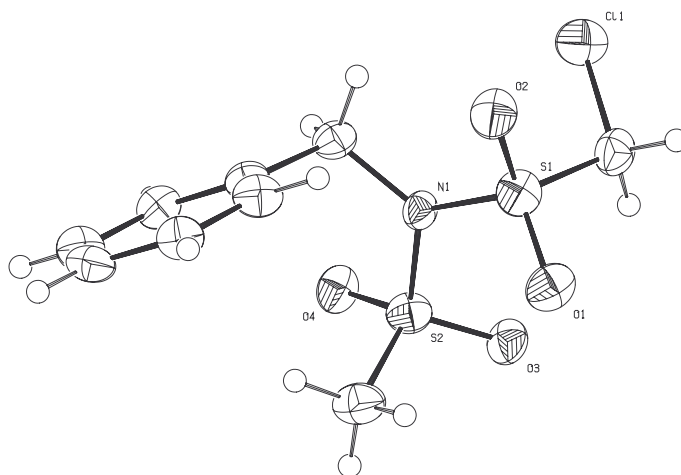
(charakt.)



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 2.86$ (s; 3H; H-3), 4.91 (s; 2H; H-1), 5.04 (s; 2H; H-2), 7.35-7.50 (m; 3H; H-3',H-4'), 7.50-7.60 (m; 2H; H-2').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 44.5$ (s; C-2), 54.4 (s; C-1), 58.8 (s; C-2), 128.9 (s; C-4'). 129.0 (s; C-2'/C-3'). 129.4 (s; C-2'/C-3'). 134.5 (s; C-1').

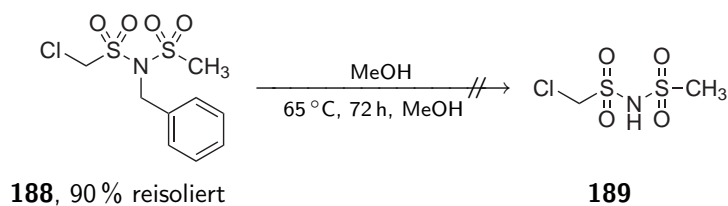
Röntgenstrukturanalyse:



Journalnummer	tre308 (Qualität nicht publizierbar)
Summenformel	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}_2$
Molmasse	$297.77 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	100(2) K

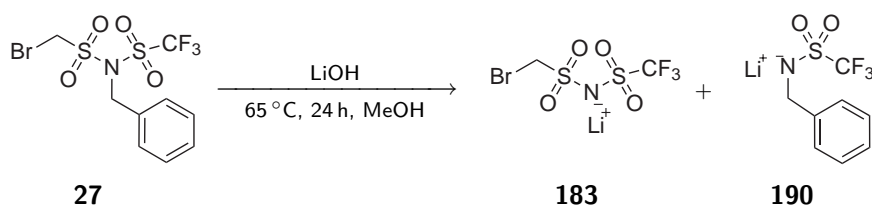
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	monoklin, $P2_1/c$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 7.577(4) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 19.909(11) \text{ Å}$, $\beta = 90.17(2)^\circ$ $c = 8.672(5) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$1308.2(13) \text{ Å}^3$
Z	4
Errechnete Dichte	1.512 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.612 mm^{-1}
F(000)	616
Kristallabmessungen	$0.7 \times 0.7 \times 0.7 \text{ mm}$
Θ -Bereich der Datensammlung	2.56 bis 26.91°
Index-Bereich	$-9 \leq h \leq 7$, $-18 \leq k \leq 22$, $-10 \leq l \leq 10$
gesammelte Reflexe / unabhängige	3690 / 1909 [$R(\text{int}) = 0.0779$]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	1006
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	1909 / 0 / 155
Goodness-of-fit für F^2	0.955
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0574$, $wR2 = 0.1260$
R-Indices	$R1 = R1 = 0.1404$, $wR2 = 0.1490$
Restelektronendichte	0.499 und -0.414 e Å^{-3}

8.5.13 *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid (TRE310)



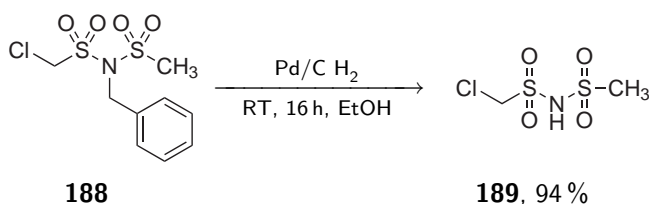
191 mg (0.64 mmol, 1.00 eq) *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** wurden 24 h bei Raumtemperatur in 10 mL Methanol gerührt. Anschließend wurde 1 mL entnommen unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und über ^1H -NMR untersucht. Die Probe bestand aus Ausgangsmaterial **188** ohne Nebenprodukte oder Zersetzungsprodukte. Die verbleibenden 9 mL Lösung wurden für 72 h im Rückfluss erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Das Ausgangsmaterial **188** konnte als farbloses Pulver in 90 % reisoliert werden.

8.5.14 Lithium-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid (TRE318)



231 mg, (580 μ mol, 1.00 eq) *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27** wurden mit 10 mL Methanol für 24 h im Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Umsatz in unregelmäßigen Abständen mittels GCMS kontrolliert. Ein Abbau des Ausgangsmaterials konnte nicht festgestellt werden, daher erfolgte Zugabe von 14 mg (0.58 mmol) Lithiumhydroxid. Binnen einer Stunde konnte das GCMS-Signal bei einer Retentionszeit von 11.37 min nicht mehr detektiert werden. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und vom Rückstand ¹H und ¹⁹F-NMR Spektren aufgenommen. Hierbei konnten zwei Fluorsignale neben dem internen Standard identifiziert werden, welche jedoch beide eine vom Ausgangsmaterial unterschiedliche chemische Verschiebung hatten. Der Rückstand wurde durch HPLC-MS untersucht. Hierbei konnten zwei Produkte aufgetrennt werden, welche von der Masse dem Produkt **183** und dem UV aktiven Lithium-*N*-benzyl-trifluormethansulfonamid **190** mit dem Masse-Ladungsverhältnis 238 entsprachen. (Verwendung einer C8-RP-Säule und einem Laufmittelgemisch von MeOH/H₂O/Essigsäure (95:5:0.5)).

8.5.15 *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid (TRE484a)



In einem 50 mL Kolben wurden 1.3 g Engelhard Katalysator (Pd/C) in 30 mL Ethanol suspendiert und hierzu 1.30 g (4.30 mmol, 1.00 eq) *N*-(Benzyl)-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid **188** gegeben. Über einen Ballon wurde mit H₂ gespült und anschließend bei 1 bar H₂ für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aktivkohle-Katalysator-Suspension wurde abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Vakuum konnte das Produkt **189** von 850 mg (4.09 mmol, 94 %) Ausbeute isoliert werden.

Ausbeute: 850 g, 4.09 mmol, 94 %

Habitus: farbloses Öl

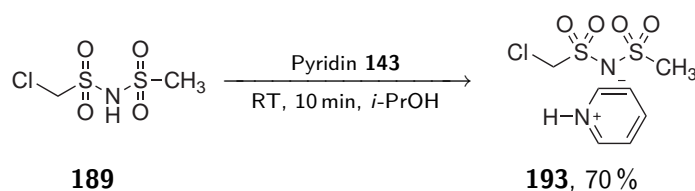
Summenformel: $C_2H_6ClNO_4S_2$

Molare Masse: 207.66 g/mol

ESI-MS MS: $m/z = 205.9$ (A^-).

(neg., charakt.)

8.5.16 Pyridinium-*N*-(methansulfonyl)chlormethansulfonamid (TRE484b)



Nach Lösen von 850 mg (4.09 mmol, 0.91 eq) *N*-(Methansulfonyl)chlormethansulfonamid **189** in 10 mL Isopropanol erfolgte die Zugabe von 320 μL (316 mg, 4.00 mmol, 1.00 eq) Pyridin **143** um Kristalle für eine Kristallstruktur zu erhalten. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Öl im Kühlschrank über Nacht zu einem Feststoff erstarren gelassen. Es wurde 1 mg Substanz als Impfkristall entnommen und anschließend bei 60 °C Isopropanol zugeben, bis der gesamte Rückstand bei dieser Temperatur in Lösung gegangen war. Es wurde auf 50 °C gekühlt und anschließend der Impfkristall zugegeben. Bei 50 °C wurde das Lösemittel im offenem Gefäß langsam verdunstet. So konnten Kristalle von hoher Reinheit, aber minderer Kristallqualität erhalten werden. Die Röntgenstrukturbestimmung der erhaltenen Kristalle führte zu einer eindeutigen Strukturlösung, jedoch mit zu großem R-Wert mit 12 %. Kristalle von besserer Qualität wurden erhalten, indem zu dem Ausgangsmaterial in Dichlormethan ein Äquivalent 4,4'-Bipyridin gegeben wurde. Hierbei fiel zunächst ein Feststoff aus, welcher nach Umkristallisieren aus Isopropanol in Nadeln von 800 mg, 2.79 mmol, 70 % kristallisierte.

Ausbeute: 800 mg, 2.79 mmol, 70 %

Habitus: farbloses kristalliner Feststoff

Summenformel: $C_7H_{11}ClN_2O_4S_2$

Molare Masse: 286.76 g/mol

Elementar- Gefunden C: 29.33 %, H: 3.87 %, N: 9.72 %

analyse: Berechnet C: 29.32 %, H: 3.87 %, N: 9.77 %

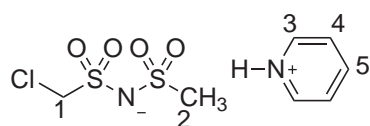
ESI-MS MS: $m/z = 80.0$ (K^+).

(pos., charakt.)

ESI-MS MS: $m/z = 205.9$ (A^-).

(neg., charakt.)

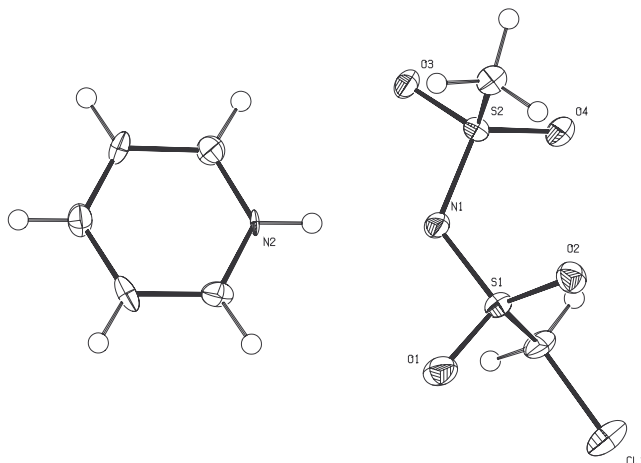
FT-IR: (ATR) $\nu = 584$ (m), 646 (w), 680 (w), 698 (m), 740 (s), 754 (m),
(charakt.) 775 (w), 796 (s), 815 (s), 871 (m), 916 (w), 968 (w), 975 (m),
997 (w), 1028 (m), 1047 (s), 1083 (w), 1145 (s), 1201 (w),
1259 (w), 1290 (w), 1325 (m), 1348 (s), 1375 (m), 1408 (w),
1456 (w), 1494 (w), 2929 (w), 2966 (w), 3014 (w), 3041 (w).



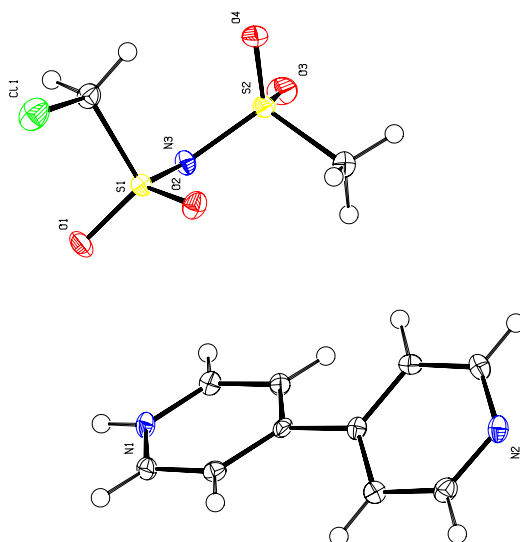
1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 2.81$ (s; 2H; H-1), 4.57 (s; 2H; H-2),
5-8 (vvbs; 1H; NH), 8.08 (t; $^3J_{H,H}=6.6$ Hz; 2H; H-4), 8.61 (t;
 $^3J_{H,H}=7.8$ Hz; 1H; H-5), 8.93 (d; $^3J_{H,H}=5.3$ Hz; 2H; H-3).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 42.8$ (s; C-1), 56.7 (s; C-2), 129.4 (s;
C-3). 146.6 (s; C-4). 146.9 (s; C-5).

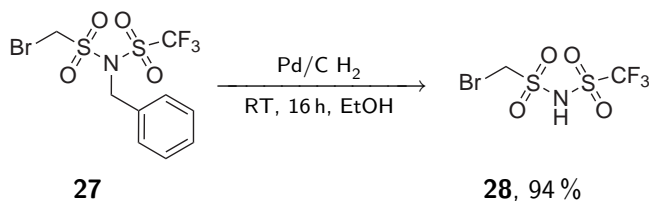
Röntgenstrukturanalyse:



Journalnummer	tre488 (Qualität nicht publizierbar)
Summenformel	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$
Molmasse	$286.76 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	monoklin, $P2_1/c$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 12.1559(9) \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 16.1392(8) \text{ Å}$, $\beta = 132.831(4)^\circ$ $c = 16.6284(10) \text{ Å}$, $\gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$2392.4(3) \text{ Å}^3$
Z	8
Errechnete Dichte	1.531 g m^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.666 mm^{-1}
F(000)	1096
Kristallabmessungen	0.2 x 0.2 x 0.1 mm
Θ -Bereich der Datensammlung	2.09 bis 27.00°
Index-Bereich	$-15 \leq h \leq 8$, $-19 \leq k \leq 18$, $-14 \leq l \leq 21$
gesammelte Reflexe / unabhängige	11638 / 5157 [R(int) = 0.0547]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	3378
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	5157 / 6 / 291
Goodness-of-fit für F^2	1.185
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.1258$, $wR2 = 0.3126$
R-Indices	$R1 = R1 = 0.1658$, $wR2 = 0.3248$
Restelektronendichte	1.328 und -1.110 e Å^{-3}



Journalnummer	tre490
Summenformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$
Molmasse	$363.83 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallklasse, Raumgruppe	triclinic, P-1
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 8.4502(7) \text{ \AA}, \alpha = 97.646(4)^\circ$ $b = 8.9569(5) \text{ \AA}, \beta = 95.102(4)^\circ$ $c = 10.8354(8) \text{ \AA}, \gamma = 111.634(4)^\circ$
Elementarzellenvolumen	$747.03(9) \text{ \AA}^3$
Z	2
Errechnete Dichte	1.617 g m^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.556 mm^{-1}
F(000)	376
Kristallabmessungen	.3 x .3 x .1 mm
Θ -Bereich der Datensammlung	1.92 to 27.00°
Index-Bereich	$-10 \leq h \leq 9, -11 \leq k \leq 10, -13 \leq l \leq 10$
gesammelte Reflexe / unabhängige	4195 / 3190 [R(int) = 0.0207]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	2546
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	3190 / 0 / 203
Goodness-of-fit für F^2	1.048
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.1056
R-Indices	R1 = 0.0580, wR2 = 0.1112
Restelektronendichte	1.844 und $-0.467 \text{ e \AA}^{-3}$

8.5.17 *N*-(Trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid (TRE486)

In einem 50 mL Kolben wurden 400 mg Engelhard Katalysator (Pd/C) in 10 mL Ethanol suspendiert und hierzu 396 mg (4.30 mmol, 1.00 eq) *N*-(Benzyl)-*N*-(trifluormethansulfonyl)brommethansulfonamid **27** gegeben. Über einen Ballon wurde mit H₂ gespült und anschließend bei 1 bar H₂ für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aktivkohle-Katalysator-Suspension wurde abfiltriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Vakuum konnte das Produkt **28** in 289 mg (940 μmol, 94 %) Ausbeute isoliert werden.

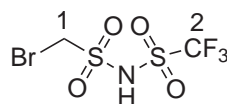
Ausbeute: 289 mg, 940 μmol, 94 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: C₂H₃F₃BrNO₄S₂

Molare Masse: 304.86 g/mol

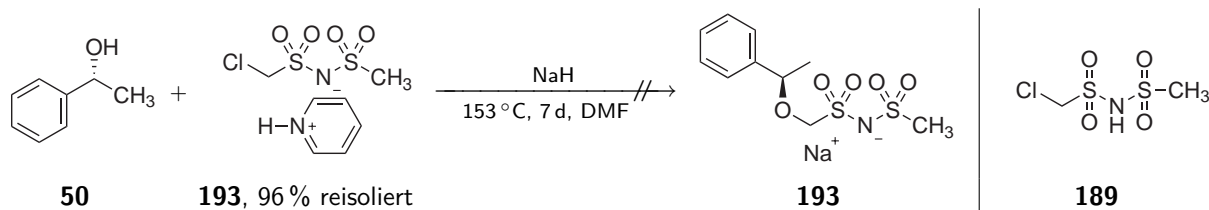
ESI-MS MS: $m/z = 303.8$ (A⁻).
(neg., charakt.)



¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 4.61 (s; 2H; H-1), 5.48 (s; 5.5H; NH, sehr hygroskopisch).

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 45.3 (s; C-1), 120.3 (q; ¹J_{C,F}=324 Hz; C-2).

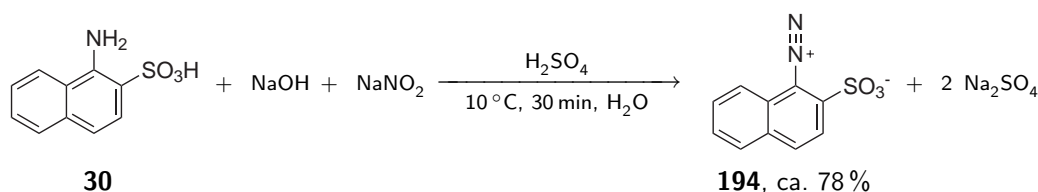
8.5.18 Natrium-*N*-(((1*R*)-1-phenylethoxy)methansulfonyl)trifluor-methansulfonamid (**TRE490**)



In einem 25 mL Kolben wurden 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt und hierin 1.00 (1.01 g, 8.20 mmol, 10.0 eq) (*R*)-(+)-*sec*-Phenylethanol **50** gelöst. Es erfolgte die Zugabe von 198 mg, (8.30 mmol, 10.0 eq) Natriumhydrid in kleinen Portionen und abschließend die Zugabe von 237 mg (820 μmol , 1.00 eq) Pyridinium-*N*-(methansulfonyl)chlor-methansulfonamid **193**. Die Lösung wurde sieben Tage lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend das DMF unter vermindertem Druck bei 80 °C weitestgehend entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL Methanol gelöst und 1 g Kieselgel zugegeben. Es wurde unter vermindertem Druck zu einem Feststoff eingengt. Über eine Kurze Säule (10 g SiO_2) wurde zunächst mit 50 mL Diethylether gespült und anschließend mit 50 mL salzsaurem Diethylether die Anionen auf der Säule eluiert. Es konnten 165 mg (790 μmol 96 %) der protonierten Ausgangsverbindung **189** reisoliert werden.)

8.6 Aromatische Sulfonylimide

8.6.1 1-Diazo-naphthyl-2-sulfonat (**TRE360**)



In einem 1 L Kolben mit 750 mL Wasser und 841 μL (1.79 g, 44.8 mmol, 1.00 eq) Natron-lauge wurden in der Siedehitze 10.0 g (44.8 mmol, 1.05 eq) 1-Amino-2-Naphthylsulfonsäure **30** neutralisiert. Es wurde im Wasserbad auf Raumtemperatur gekühlt und anschließend 3.25 g (47.0 mmol, 2.50 eq) Natriumnitrit in der Lösung gelöst. In einem 2 L Kolben wurden 50 mL konz. Schwefelsäure mit 250 g Eis versetzt. Hierzu wurde in etwa drei Portionen, unter regelmäßigem Schütteln und Schwenken, die zuvor hergestellte Lösung gegeben. Bei Kontakt mit Schwefelsäure färbte die Lösung sich leuchtend gelb (zuvor blass braun-orange) und Sekunden später begann das Diazoniumsalz auszufallen. Die

Lösung wurde bei etwa 10 °C für 30 min gerührt und anschließend das Diazoniumsalz **194** abfiltriert, dreimal mit je 150 mL Wasser gewaschen und anschließend im Luftstrom getrocknet. Das Produkt **194** durfte nicht vermindertem Druck oder erhöhter Temperatur ausgesetzt werden, da sonst Braunfärbung unter Zersetzung eintrat. Es konnten nach 15 min Trocknung ca. 12.5 g Feststoff isoliert werden, der jedoch nach Charakterisierung durch ein ^1H -NMR Spektrum deutliche Mengen Wasser beinhaltete. Nach Korrektur der Ausbeute über die Integrale des ^1H -NMR Spektrums konnten etwa 8.30 g (35.8 mmol, 78 %) 1-Diazonaphthyl-2-sulfonsäure **194** als gelbes Pulver isoliert werden. Die Aufnahme eines ^{13}C -NMR Spektrums scheiterte an der Zersetzung des Produktes **194** in DMSO.

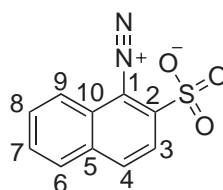
Ausbeute: 8.30 g, 35.8 mmol, 78 %

Habitus: gelbes Pulver

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molare Masse: 234.01 g/mol

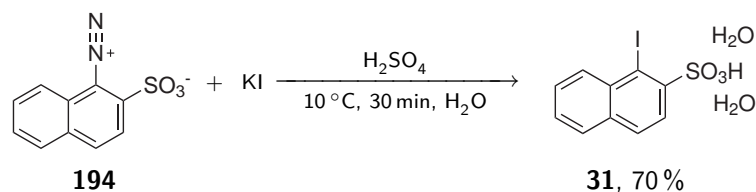
Schmelzpunkt: >40 °C Zersetzung



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.36 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.7 Hz; 1H; H-4), 7.60 (t; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.0 Hz; 1H; H-7/H-8), 7.76 (t; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.0 Hz; 1H; H-7/H-8), 7.96 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.7 Hz; 1H; H-3), 8.05 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.3 Hz; 1H; H-6/H-9), 8.98 (d; $^3J_{\text{H,H}}$ =8.3 Hz; 1H; H-6/H-9).

Literatur: W. Armarego, E. Turner, diaryl-2-2'-disulphonic acids and related compounds. 3. Optical activity and optical stability in the 1-1'-dinaphthyl series, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1, 13–22.

8.6.2 1-Iodo-naphthyl-2-sulfonat (TRE361)



In einem 1 L Dreialskolben mit KPG-Rührer wurden 250 mL Wasser vorgelegt und 8.20 g (49.3 mmol, 1.10 eq) Kaliumiodid gelöst. 8.30 g (35.8 mmol, 1.00 eq) des vorgetrockneten Diazoniumsalzes **194** wurden zugegeben und langsam in 10 °C Schritten über 2 h, auf 100 °C erhitzt. Die Lösung blieb bis etwa 80 °C gelb, färbt sich oberhalb dieser Temperatur jedoch rötlich und resultierte zum Ende hin in einer blutroten Lösung. Die heiße Lösung wurde auf etwa 50 °C gekühlt und dann filtriert. Aus dem Filtrat wurde das Rohprodukt gewonnen, indem fein gepulvertes NaCl löffelfeise in die Lösung gegeben wurde, bis das Produkt **31** ausfiel. Das Rohprodukt **31** wurde mit etwa 100 mL Diethylether gewaschen und anschließend im Feinvakuum getrocknet. Es konnten 9.00 g (24.3 mmol, 70 %) des Produktes **31** als leicht braunen Feststoff gewonnen werden, der zwei Äquivalente Wasser beinhaltet.

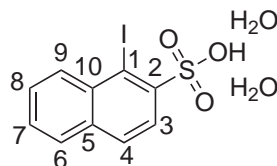
Ausbeute: 9.00 g, 24.3 mmol, 70 %

Habitus: leicht brauner Feststoff

Summenformel: $C_{10}H_7IO_3 + 2 H_2O$

Molare Masse: 370.15 g/mol

Schmelzpunkt: 138 °C (Li.:139 °C [117])

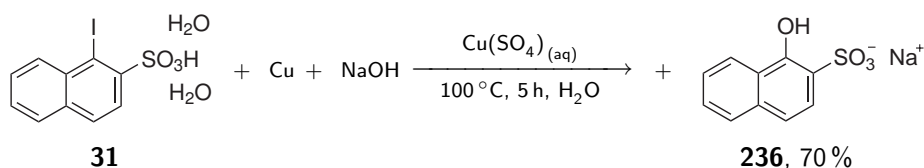


1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.56 (s; 5H; R-SO₃H + 2 H₂O), 7.38 (d; $^3J_{H,H}$ =8.7 Hz; 1H; H-4), 7.50-7.70 (m; 2H; H-7,H-8), 7.92 (d; $^3J_{H,H}$ =8.0 Hz; 1H; H-6/H-9), 8.03 (d; $^3J_{H,H}$ =8.7 Hz; 1H; H-3), 8.98 (d; $^3J_{H,H}$ =8.0 Hz; 1H; H-6/H-9).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 126.4 (s; C-1/C-2/C-5/C-9), 121.7, 127.0, 126.2, 127.9, 128.0, 129.7 (s; C-3/C-4/C-6/C-7/C-8/C-9), 131.2, 132.4, 134.1 (s; C-1/C-2/C-5/C-9).

Literatur: W. Armarego, E. Turner, diaryl-2-2'-disulphonic acids and related compounds. 3. Optical activity and optical stability in the 1-1'-dinaphthyl series, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1, 13–22.

8.6.3 Natrium-1-Hydroxy-naphthyl-2-sulfonat (TRE376)

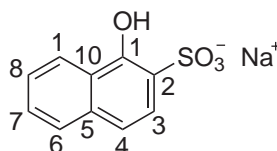


200 mL Wasser wurden mit 20.0 g (59.9 mmol, 1.00 eq) 1-Iodonaphthyl-2-sulfonsäure-dihydrat **31** versetzt und mit 2.40 g (59.9 mmol, 1.00 eq) Natronlauge neutralisiert, wobei das Sulfonat in Lösung ging. Nach Zugabe von 11.4 g (180 mmol, 3.00 eq) Kupferpulver und 1 mL konz. CuSO_4 Lösung wurde die Reaktion für 5 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt, wobei die in der Literatur beschriebene Kristallisation nicht eintrat. Es wurde ein ESI-MS Spektrum der Reaktionslösung aufgenommen, wobei drei Signale mit einer Masse von $m/z=126.9$, $m/z=222.9$ identifiziert werden konnten. Durch Eintragen von feingepulvertem NaCl wurde ein leicht brauner Feststoff in 10.3 g (41.9 mmol, 70 %) Ausbeute ausgefällt, von welchem ein NMR in DMSO und ein ESI-MS Spektrum zum Vergleich mit der Reaktionslösung angefertigt wurden. Im ESI-MS Spektrum des isolierten Produktes **236** konnte lediglich ein Massesignal von $m/z=223.0$ gefunden werden.

Ausbeute: 10.3 g, 41.9 mmol, 70 %
 Habitus: Leicht brauner Feststoff

Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NaO}_4\text{S}$
 Molare Masse: 246.2 g/mol

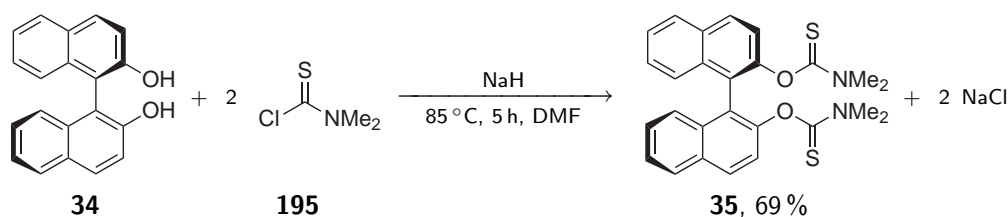
ESI-MS MS: $m/z = 223.0$
 (neg., charakt.)



^1H -NMR: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7.38$ (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz; 1H; H-4), 7.50-7.70 (m; 2H; H-7,H-8), 7.88 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz; 1H; H-6/H-9), 8.05 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.7$ Hz; 1H; H-3), 8.96 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.0$ Hz; 1H; H-6/H-9), 12.04 (s; 2H; OH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 121.7, 126.2, 127.0, 127.8, 128.1, 129.7$ (s; C-3/C-4/C-6/C-7/C-8/C-9), 126.4, 131.3, 132.5, 137.1 (s; C-1/C-2/C-5/C-9).

8.6.4 (*R*)-2,2'-bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (TRE343)



47.5 g (166 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol **34** wurden in einem 500 mL Kolben unter Argonatmosphäre vorgelegt. Der Feststoff wurde in 310 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid (DMF) unter intensivem Rühren gelöst. Hierbei färbte sich die Lösung graubraun. Nach Kühlen der Reaktionslösung auf 0 °C, wurden 15.9 g Natriumhydrid (60 %, Mineralöl Suspension; Effektive Menge: 9.50 g, 398 mmol, 2.40 eq) über einen Zeitraum von 2 h in kleinen Portionen zugegeben. Abschließend wurden 41.0 g *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid (332 mmol, 2.00 eq) in einer Portion zugegeben. Die Lösung wurde für 4 h auf 85 °C erhitzt (Reaktionsverlauf wurde über DC kontrolliert: CH_2Cl_2 , R_F (Binol) ≈ 0.5 -0.6; R_F (Prod.) ≈ 0.8) und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Produkt wurde ausgefällt, indem die Lösung langsam unter starkem Rühren in 1.4 L einer 1 %igen KOH Lösung getropft wurde. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck abfiltriert und im Luftstrom getrocknet. Die Reinheit des Rohproduktes **35** wurde über ^1H -NMR bestimmt. Eventuell vorhandenes Edukt **34** und Spuren von

Verunreinigungen wurden durch säulenchromatographische Aufarbeitung entfernt. Lösemittel: CH_2Cl_2 , $\text{RF}_{\text{Product}} \approx 0.8$ (erster Spot). Das Produkt **35** fiel jedoch im Regelfall bereits so sauber an, dass durch Umkristallisation aus siedendem Ethanol das Produkt **35** in ausreichender Reinheit dargestellt werden konnte. Das Produkt **35** wurde in 105 g (228 mmol, 69 %) Ausbeute als farblose Prismen isoliert.

Ausbeute: 105 g, 228 mmol, 69 %

Habitus: farblose Prismen

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$

Molare Masse: 460.61 g/mol

Elementar- Gefunden C: 67.80 %, H: 5.25 %, N: 6.08 %

analyse: Berechnet C: 67.76 %, H: 5.20 %, N: 6.03 %

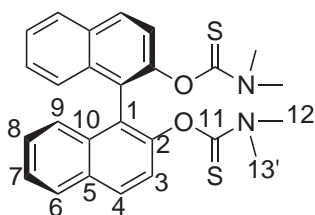
Schmelzpunkt: 154.5 °C

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = 118.5^\circ$ (THF)

API-ES MS: $m/z = 460.61$

(pos., charakt.)

FT-IR: (ATR) $\nu = 2932$ (w), 1535 (m), 1395 (s), 1286 (s), 1213 (s), 1138 (s), 1118 (m), 812 (m), 750 (m).

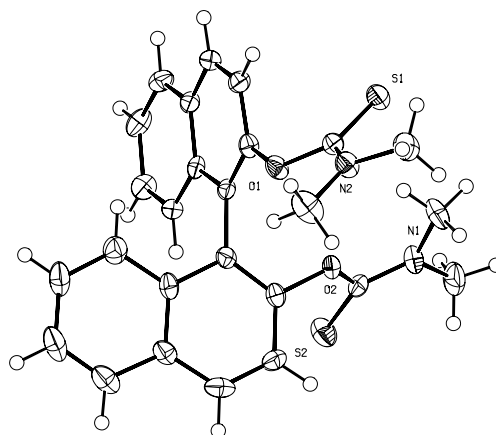


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 2.52$ (s; 6H; H-12), 3.07 (s; 6H; H-13), 7.24-7.38 (m; 2H; H-7), 7.40-7.49 (m; 4H; H-8, H-9), 7.62 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.8\text{ Hz}$; 2H; H-6), 7.90 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.8\text{ Hz}$; 2H; H-4), 7.96 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.8\text{ Hz}$; 2H; H-3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 37.9$ (s; C-12), 42.6 (s; C-13), 123.8 (s; C-1), 123.5, 125.5, 126.1, 126.6, 127.6, 128.1 (s; C-3, C-4, C-6, C-7, C-8, C-9), 131.2 (s; C-5), 133.1 (s; C-10), 149.3 (s; C-2), 185.9 (s; C-11).

Literatur: U. Bandarage, J. Simpson, R. Smith, R. Weavers, Conformational polymorphism and thermorearrangement of 2,2'-bis-o-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalene - A facile synthesis of 1,1'-binaphthalene-2,2'-dithiol, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3463–3472.

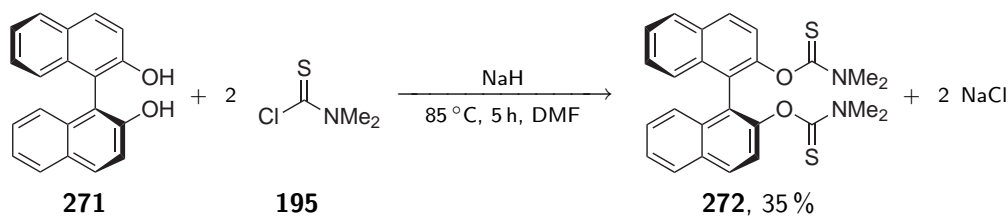
Röntgenstrukturanalyse:



Summenformel	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
Molmasse	$460.59 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallklasse, Raumgruppe	monoklin, $P2_1$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 13.1194(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 14.0807(6) \text{ \AA}$, $\beta = 115.951(2)^\circ$ $c = 14.2380(8) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$2365.0(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Errechnete Dichte	1.336 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.251 mm^{-1}
F(000)	968
Kristallabmessungen	$0.4 \times 0.4 \times 0.3 \text{ mm}$
Θ -Bereich der Datensammlung	1.59 bis 27.00°
Index-Bereich	$-13 \leq h \leq 16$, $-17 \leq k \leq 16$, $-18 \leq l \leq 13$

gesammelte Reflexe / unabhängige	10853 / 8546 [R(int) = 0.0328]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	5778
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	8546 / 1 / 585
Goodness-of-fit für F^2	0.897
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0429, wR2 = 0.0735
R-Indices	R1 = 0.0799, wR2 = 0.0809
Restelektronendichte	0.236 und -0.246 e Å ⁻³

8.6.5 (*S*)-2,2'-Bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (TRE386)



Die Synthese von (*S*)-2,2'-Bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **272** erfolgte analog zu der Vorschrift von Experiment TRE343.

Ausbeute: 8.00 g, 17.4 mmol, 35 %

Habitus: farblose Prismen

Summenformel: C₂₆H₂₄N₂O₂S₂

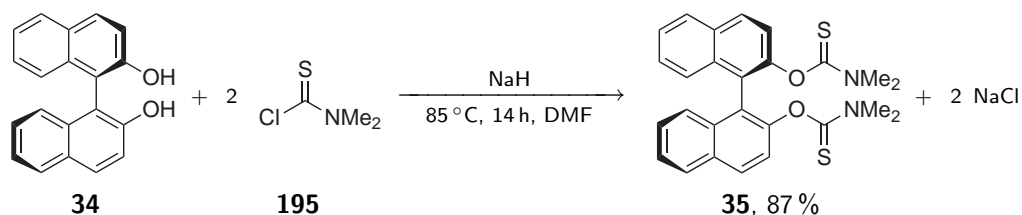
Molare Masse: 460.61 g/mol

Schmelzpunkt: 153 °C

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ\text{ cm}^2\text{ g}^{-1} = 37.1^\circ$ (THF)

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE343, S. [247](#).

8.6.6 (*R*)-2,2'-Bis-*O*-(*N,N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (TRE436)



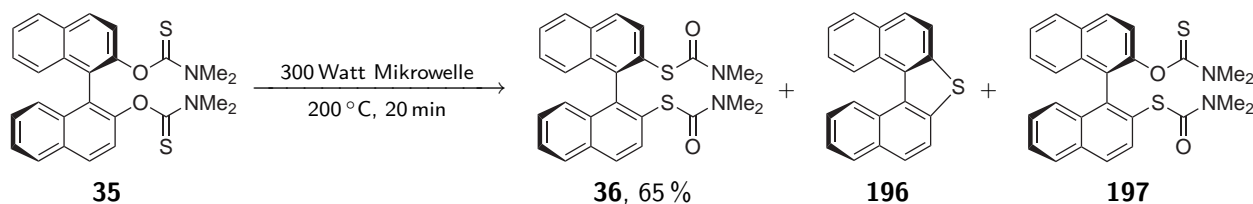
In einem 2 L Kolben wurden 200 g (700 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-1,1'-Bis-2-naphthol **34** in 1.4 L *N,N*-Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und die Temperatur in der Flüssigkeit kontrolliert. Es folgte über 2 h die Zugabe von 61.5 g Natriumhydrid 60 % in Mineralöl (Effektive Dosis: 36.9 g, 1.54 mol, 2.20 eq) in kleinen Portionen. Nach beendeter Zugabe wurden 190 g (1.54 mol, 2.20 eq) Dimethylthiocarbamoylchlorid **195** in einer Portion zugegeben, das Eisbad entfernt auf 85 °C erhitzt und 14 h gerührt. Aus der braunen Lösung schied sich zunächst ein farbloser Feststoff ab und die Lösung färbte sich nach Ablauf der 14 h grün. Der Ansatz wurde auf 2x 800 mL aufgeteilt und nacheinander in je 3.0 L einer 1 %-igen KOH Lösung getropft. Der ausfallende farblose Feststoff wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde nach Lösen in 1 L Dichlormethan im Scheidetrichter von der Wasserphase befreit und anschließend die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck entfernt und der hochviskose orange-braune Rückstand mit 1 L Ethanol versetzt. Nach Erhitzen zum Rückfluss wurden einige Impfkristalle aus einem vorherigen Experiment zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur gekühlt. Die ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. 800 mL Ethanol wurden unter vermindertem Druck entfernt und der dabei ausfallende Feststoff erneut abfiltriert. Es konnten insgesamt 280 g (608 mmol, 87 %) des farblosen kristallinen Produktes **35** isoliert werden.

Ausbeute: 280 g, 608 mmol, 87 %)

Habitus: farblose Prismen

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE343, S. 247.

8.6.7 (*R*)-2,2'-Bis-*S*-(*N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle - 4 g) (TRE378)



In einem versiegelten 10 mL Mikrowellenreaktor wurden 6.00 g (13.0 mmol, 1.00 eq) *O*-Carbamoyl **35** ohne Lösemittel eingewogen. Unter Mikrowellenbestrahlung bei (300 W) wurde die Temperatur für 20 min auf 200 °C gebracht. (Bei 200 °C reduzierte sich die Einstrahlungsleistung auf etwa 20-40 W um die Temperatur zu halten.) Das Rohprodukt wurde mechanisch aus dem Reaktor entfernt. Der Rückstand wurde in siedendem Dichlormethan aufgelöst. Beim Abkühlen fiel das Nebenprodukt 1,1'-Binaphthylthiophen **196** zum großen Teil als glänzende Plättchen aus. Die verbleibende Lösung wurde durch Säulenchromatographie (Eluent Dichlormethan) aufgereinigt. Das hierbei isolierte Edukt **35** sowie einfach umgelagerte Zwischenprodukt **197** konnten als Ausgangsmaterial für weitere Umlagerungen benutzt werden. (Gewöhnlich vier Spots auf der DC 1. R_F (**196**) \approx 0.98, 2. R_F (**35**) \approx 0.6-0.8, 3. R_F (**197**) \approx 0.4, 4. R_F (**35**) \approx 0.2.). Im Falle einer kompletten Umsetzung des Eduktes **35** wurde als Eluent Et₂O verwendet. R_F (**196**) \approx 0.99, R_F (**197**) \approx 0.8, 4. R_F (**35**) \approx 0.5). Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand aus siedendem Ethanol umkristallisiert und das Produkte **36** als kristalliner Feststoff in 3.90 g Ausbeute (8.50 mmol, 65 %) erhalten.

Ausbeute: 3.90 g, 8.50 mmol, 65 %
 Habitus: farblose Kristalle

Summenformel: C₂₆H₂₄N₂O₂S₂
 Molare Masse: 460.61 g/mol

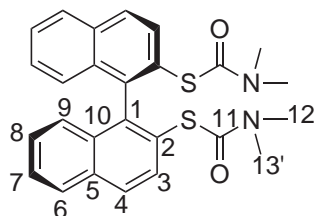
Elementar- Gefunden C: 67.80 %, H: 5.25 %, N: 6.08 %
 analyse: Berechnet C: 67.54 %, H: 5.57 %, N: 5.84 %

Schmelzpunkt: 92.5 °C

Opt. Rotation: ($\lambda=589\text{ nm}$, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^{\circ}\text{cm}^2\text{g}^{-1} = 33.8^{\circ}$ (THF)

API-ES MS: $m/z = 460.61$
(pos., charakt.)

FT-IR: (ATR) $\nu = 2924$ (w), 1659 (s), 1356 (m), 1255 (m), 1089 (s),
(charakt.) 906 (w), 858 (w), 810 (m), 732 (m), 686 (m), 651 (m).

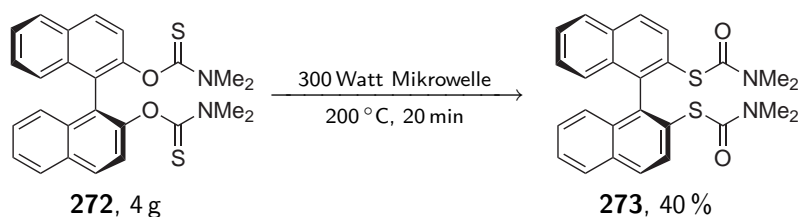


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 2.6$ -3.0 (bs; 12H; H-12,H-13), 7.08-7.91 (m; 10H; H-4, H-6, H-7, H-8, H-9), 7.97 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.5$ Hz; 2H; H-3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 36.7$ (s; 2H; C-12,C-13), 126.3 (s; C-4/C-6 – C-9), 126.6 (s; C-1, C-1'), 126.9, 127.8, 128.2, 128.4, 133.1, (s; C-4/C-6 – C-9), 133.2 (s; C-2), 140.9 (s; C-10), 166.2 (s; C-11).

Literatur: M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, M. Arinobe, K. Ishihara, Pyridinium 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonates as highly effective chiral Brønsted acid-base combined salt catalysts for enantioselective Mannich-Type reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860.

8.6.8 (S)-2,2'-Bis-S-(N-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle 4 g (TRE389))



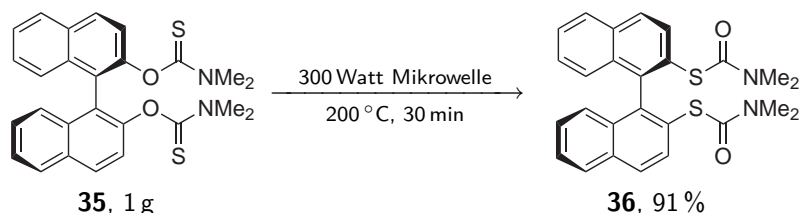
Die *NewmanKwart* Umlagerung zum (*S*)-2,2'-Bis-*S*-(*N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin **273** erfolgte analog der Vorschrift aus Experiment TRE378.

Ausbeute: 1.60 g, 3.50 mmol, 40 %

Habitus: farblose Kristalle

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE378, S. 252.

8.6.9 (*R*)-2,2'-Bis-*S*-(*N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Mikrowelle - 1 g) (TRE442)



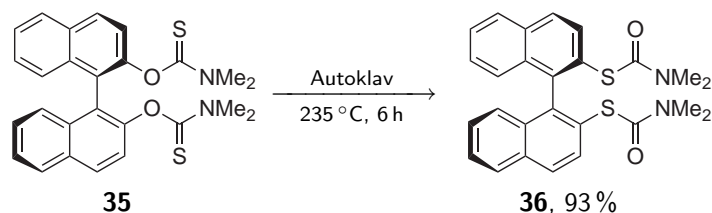
In einem versiegelten 10 mL Mikrowellenreaktor wurden 1.00 g (2.10 mmol, 1.00 eq) *O*-Carbamoyl **35** mit einem großen Rührfisch für 30 min 300 W Mikrowellenstrahlung ausgesetzt. Anschließend wurde der Rückstand in in siedendem Dichlormethan aufgenommen und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mittels ¹H-NMR auf seine Bestandteile untersucht. Der Ansatz wurde mit Diethylether chromatographisch aufgearbeitet. Die Ausbeute des Produktes **36** betrug 916 mg (1.98 mmol, 91 %).

Ausbeute: 916 mg, 1.98 mmol, 91 %

Habitus: farblose Kristalle

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE378, S. 252.

8.6.10 (*R*)-2,2'-Bis-*S*-(*N*-dimethylthiocarbamato)-1,1'-binaphthalin (Autoklav) (TRE446)



In einem 600 mL Autoklaven wurden 200 g (434 mmol, 1.00 eq) (*R*)-(+)-1,1'-Bi-2-naphtholdimethylthiocarbamoyl **35** vorsichtig auf 235 °C erhitzt. Hierbei durfte die Temperatur, aufgrund einer bei 245 °C eintretenden Racemisierung, nicht überschritten werden. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 4 h stark gerührt. Nach 6 h konnte kein Ausgangsmaterial nachgewiesen werden und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Durch Zugabe von 400 mL Ethanol wurde die Lösung verdünnt und anschließend aus dem Autoklaven gespült. Dieser wurde ein weiteres Mal mit 600 mL Ethanol und abschließend mit 2x 600 mL Dichlormethan gespült. Die vereinigten organischen Phasen wurden auf Raumtemperatur gekühlt, wobei das Produkt **36** bereits auskristallisierte. Nach Entfernen des Dichlormethans unter vermindertem Druck wurde der Feststoff abfiltriert und aus Ethanol in der Siedehitze umkristallisiert. Das Filtrat wurde von einem Teil des Lösemittels befreit, so dass sich in der Siedehitze gerade der gesamte Feststoff lösen ließ. 156 g des Umgelagerten Produktes **36** konnten in den ersten 3 Kristallisationsfraktionen ohne chromatographische Aufarbeitung erhalten werden. Weitere 30 g verblieben im Rückstand und mussten chromatographisch Aufgearbeitet werden. Die Gesamtausbeute des isolierten Produktes **36** betrug 186 g (404 mmol, 93 %).

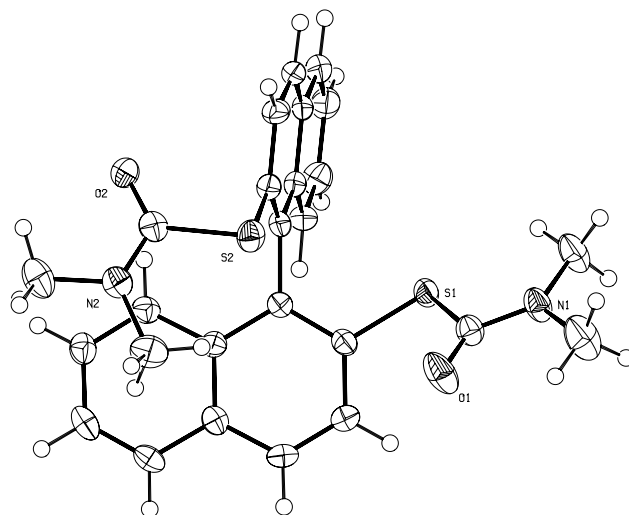
Ausbeute: 186 g, 404 mmol, 93 %

Habitus: farblose Kristalle

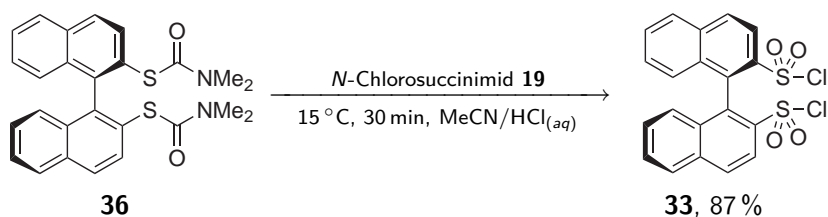
Schmelzpunkt: 92 °C

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE378, S. [252](#).

Röntgenstrukturanalyse:



Summenformel	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
Molmasse	$460.59 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	$100(2) \text{ K}$
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallklasse, Raumgruppe	orthorhombisch, $P2_12_12_1$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 7.9039(4) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$ $b = 11.8285(10) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ$ $c = 24.362(2) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$2277.6(3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Errechnete Dichte	1.343 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.260 mm^{-1}
F(000)	968
Kristallabmessungen	$0.4 \times 0.4 \times 0.1 \text{ mm}$
Θ -Bereich der Datensammlung	$1.67 \text{ bis } 27.00^\circ$
Index-Bereich	$-10 \leq h \leq 6, -14 \leq k \leq 15, -27 \leq l \leq 31$
gesammelte Reflexe / unabhängige	8570 / 4666 [$R(\text{int}) = 0.0503$]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	3232
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	4666 / 0 / 293
Goodness-of-fit für F^2	0.919
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0419, wR2 = 0.0721$
R-Indices	$R1 = 0.0745, wR2 = 0.0791$
Restelektronendichte	$0.350 \text{ und } -0.334 \text{ e \AA}^{-3}$

8.6.11 (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid (TRE368)

In 10 mL Lösemittel, bestehend aus einer Mischung von (2 M $\text{HCl}_{(aq)}$ /MeCN(1:5)) wurden 1.40 g (3.00 mmol, 1.00 eq) (*R*)-2,2'-Bis-*S*-(*N*-dimethylthiocarbamate)-1,1'-binaphthalin **36** teilweise gelöst. Nach Kühlen im Eisbad auf 0 °C, wurden 3.25 g (24.3 mmol, 8.00 eq) *N*-Chlorosuccinimid **19** in kleinen Portionen zugegeben. Hierbei färbte sich die Lösung leicht grüngelb. Die Mischung wurde vorsichtig auf 10-20 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 30 min gehalten. Hierbei sollte die Temperatur nicht über 20 °C steigen. Die Lösung klarte beim Erwärmen auf und es fiel kurze Zeit später ein farbloser Feststoff aus. Nach Ablauf der Zeit wurde der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Das Filtrat wurde mit einem Volumenäquivalent Wasser versetzt und erneut filtriert. Die Feststoffe wurden vereinigt und im Vakuum getrocknet. Das verbleibende Filtrat wurde mit 2 x 15 mL Et_2O extrahiert und die organische Phase mit 5 mL gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wurden die Rückstände vereinigt und je nach Reinheit eines aufgenommenen ^1H -NMR Spektrums entweder über Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan, (R_F (Produkt) \approx 0.8, Erster Spot), oder direkt aus Essigsäure umkristallisiert. Löslichkeit des Produktes in Eisessig: 118 °C \approx 76 mg/mL und bei 25 °C \approx 34 mg/mL. Abschließend konnten 1.20 g (2.66 mmol, 87 %) von kristallinen Nadeln des Sulfonsäurechlorides **33** gewonnen werden. Kristalle mit höherer Qualität konnten durch Kristallisation bei Raumtemperatur und Normaldruck aus Essigsäure mit 5 % Essigsäureanhydrid gewonnen werden.

Ausbeute: 1.20 g, 2.66 mmol, 87 %
 Habitus: farblose kristalline Nadeln

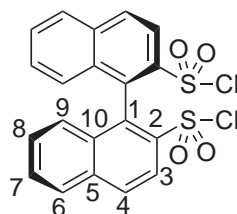
Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}_2$
 Molare Masse: 451.34 g/mol

Elementar-
 analyse: Gefunden C: 53.22 %, H: 2.67 %, N: 0.01 %
 Berechnet C: 53.22 %, H: 2.68 %, N: 0.00 %

Schmelzpunkt: 244.3 °C, (Lit.: 248-249 °C [117])

Opt. Rotation: $(\lambda=589 \text{ nm}, 1 \text{ g}/100 \text{ mL}) \alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = -43.8^\circ \text{ (THF)}$

FT-IR: (ATR) $\nu = 1558 \text{ (m)}, 1506 \text{ (m)}, 1375 \text{ (s)}, 1302 \text{ (w)}, 1262 \text{ (w)}, 1181 \text{ (s)}, 1022 \text{ (w)}, 968 \text{ (w)}, 869 \text{ (m)}, 813 \text{ (s)}, 744 \text{ (s)}, 693 \text{ (s)}, 677 \text{ (s)}, 654 \text{ (m)}$.

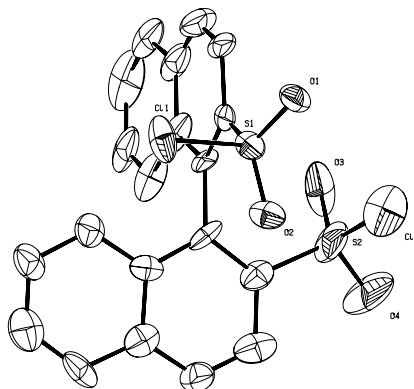


$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$) $\delta = 7.15 \text{ (d; } ^3J_{\text{H,H}}=8.5 \text{ Hz; 2H; H-4)}, 7.4\text{--}7.48 \text{ (m; 2H; H-6,H-7,H-8,H-9)}, 7.67\text{--}7.75 \text{ (m; 4H; H-6,H-7,H-8,H-9)}, 8.06 \text{ (d; } ^3J_{\text{H,H}}=8.5 \text{ Hz; 2H; H-3)}, 8.23\text{--}8.35 \text{ (d; } ^3J_{\text{H,H}}=7.9 \text{ Hz; 2H; H-6,H-7,H-8,H-9)}$.

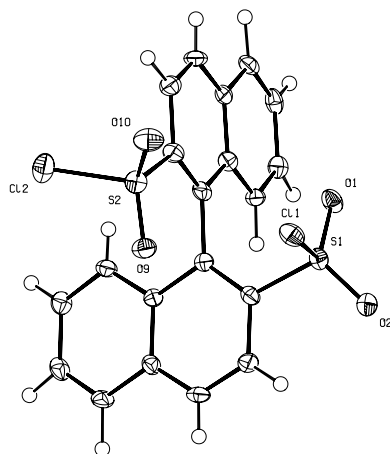
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$) $\delta = 123.4 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 128.0 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 128.5 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 128.7 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 130.2 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 131.1 \text{ (s; C-3,C-4,C-6,C-7,C-8,C-9)}, 132.0 \text{ (s; C-1,C-5,C-7)}, 133.7 \text{ (s; C-1,C-5,C-7)}, 135.4 \text{ (s; C-1,C-5,C-7)}, 140.8 \text{ (s; C-2,C-2')}$.

Literatur: A. Nishiguchi, K. Maeda, S. Miki, Sulfonyl chloride formation from thiol derivatives by *N*-chlorosuccinimide mediated oxidation, *Synthesis* **2006**, 24, 4131–4134.

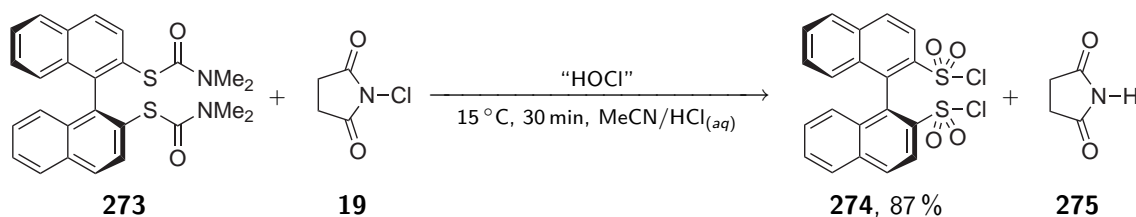
Röntgenstrukturanalyse:



Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$
Molmasse	$451.32 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	$100(2) \text{ K}$
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallklasse, Raumgruppe	Tetragonal, $P4_3$
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 8.7604(4) \text{ \AA}, \alpha = 90^\circ$ $b = 8.7604(4) \text{ \AA}, \beta = 90^\circ$ $c = 24.6682(10) \text{ \AA}, \gamma = 90^\circ$
Elementarzellenvolumen	$1893.15(14) \text{ \AA}^3$
Z	4
Errechnete Dichte	1.583 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.589 mm^{-1}
F(000)	920
Kristallabmessungen	$0.4 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$
Θ -Bereich der Datensammlung	$2.19 \text{ bis } 27.00^\circ$
Index-Bereich	$-10 \leq h \leq 7, -11 \leq k \leq 9, -31 \leq l \leq 29$
gesammelte Reflexe / unabhängige	8751 / 3955 [$R(\text{int}) = 0.0693$]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	2133
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	3955 / 1 / 253
Goodness-of-fit für F^2	0.968
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0709, wR2 = 0.1557$
R-Indices	$R1 = 0.1504, wR2 = 0.1798$
Restelektronendichte	$0.776 \text{ und } -0.562 \text{ e \AA}^{-3}$



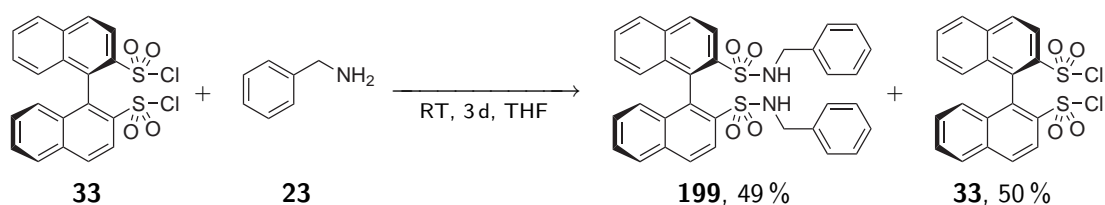
Journalnummer	tre368a
Summenformel	$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$
Molmasse	$451.32 \text{ g mol}^{-1}$
Messtemperatur	$100(2) \text{ K}$
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallklasse, Raumgruppe	Triklin, P1
Abmessungen der Elementarzelle	$a = 9.7995(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 71.326(5)^\circ$ $b = 10.5474(5) \text{ \AA}$, $\beta = 84.394(4)^\circ$ $c = 10.7179(9) \text{ \AA}$, $\gamma = 63.100(4)^\circ$
Elementarzellenvolumen	$934.46(12) \text{ \AA}^3$
Z	2
Errechnete Dichte	1.604 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.597 mm^{-1}
F(000)	460
Kristallabmessungen	$0.1 \times 0.1 \times 0.1 \text{ mm}$
Θ -Bereich der Datensammlung	2.01 to 27.00°
Index-Bereich	$-12 \leq h \leq 7$, $-13 \leq k \leq 13$, $-13 \leq l \leq 10$
gesammelte Reflexe / unabhängige	4927 / 4927 [R(int) = 0.0000]
Beobachtete Reflexe [$I > 2\sigma(I)$]	4287
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2
Daten / restraints / Parameter	4927 / 3 / 505
Goodness-of-fit für F^2	0.998
R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0366$, $wR2 = 0.0752$
R-Indices	$R1 = 0.0474$, $wR2 = 0.0789$
Restelektronendichte	0.306 und $-0.324 \text{ e \AA}^{-3}$

8.6.12 (*S*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid (TRE390)

Die Oxychlorierung des (*S*)-Binaphthylthiocarbamoyl **273** zum Sulfonsäurechlorid **274** erfolgte analog der Vorschrift aus Experiment TRE368, S: [257](#).

Ausbeute: 1.20 g, 2.66 mmol, 87 %
 Habitus: farblose kristalline Nadeln

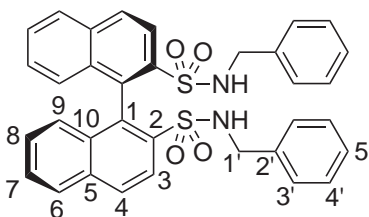
Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE368, S. [257](#).

8.6.13 (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-(*N,N'*-dibenzyl)-disulfonamid (TRE369)

200 mg (440 μ mol, 1.00 eq) des Sulfonsäurechlorides **33** wurden in 40 mL abs. THF unter Argonatmosphäre gelöst. 48 μ L (440 μ mol, 1.00 eq) Benzylamin **23** in 2 mL THF wurden über 2 h mit einer Dosierpumpe zugegeben. Diese Lösung wurde für 72 h bei Raumtemperatur mit 47.0 mg (440 μ mol, 1.00 eq) Natriumcarbonat gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck, wurde der Rückstand in 10 mL siedendem Dichlormethan aufgenommen und mittels Säulenchromatographie gereinigt. 95 mg des Sulfonsäurechlorids **33** konnten reisoliert werden und 128 mg (220 μ mol, 98 % (rel. zu Benzylamin)) des Dibenzylierten Produktes **199** wurden erhalten.

Ausbeute: 128 mg, 220 μ mol, 98 % (rel. zu Benzylamin)

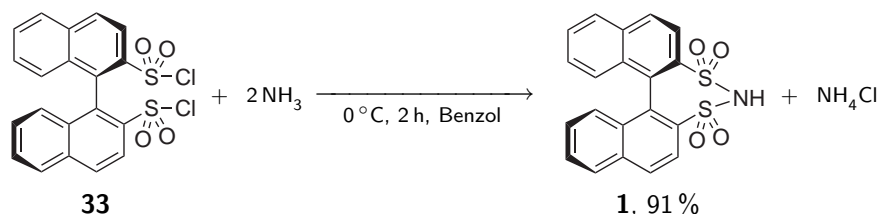
Habitus:	leicht gelber Feststoff
Summenformel:	$C_{34}H_{28}N_2O_4S_2$
Molare Masse:	592.73 g/mol
Elementar-analyse:	Gefunden C: 68.90 %, H: 4.76 %, N: 4.73 % Berechnet C: 68.66 %, H: 5.15 %, N: 4.64 %
Schmelzpunkt:	73.9 °C
Opt. Rotation:	($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -43.8^\circ$ (THF)
FT-IR: (charakt.)	(ATR) $\nu = 3275$ (w), 1698 (w), 1556 (w), 1503 (m), 1453 (m), 1326 (s), 1170 (s), 1135 (m), 1060 (m), 1026 (w), 908 (m), 880 (m), 816 (m), 729 (s), 697 (s), 682 (s), 645 (m), 607.



$^1\text{H-NMR}$:	(300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 4.09$ (d; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 4H; H-1'), 4.67 (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 2H; N-H), 7.03 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-3'), 7.11-7.20 (m; 4H; Ar), 7.20-7.30 (m; 8H; Ar), 7.50-7.60 (m; 2H; Ar), 7.98 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.2$ Hz; 2H; H-4'), 8.1-8.22 (m; 4H; Ar).
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$:	(75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 47.4$ (s; C-1'), 124.8 (s; C-3,C-4), 127.1 (s; C-6,C-7,C-8,C-9), 127.7 (s; C-6,C-7,C-8,C-9), 127.8 (s; C-6,C-7,C-8,C-9), 127.9 (s; 2H; C-3'), 128.4 (s; C-6,C-7,C-8,C-9), 128.6 (s; 2H; C-4'), 129.6 (s; C-3,C-4), 133.7 (s; C-5'), 134.6 (s; C-1,C-2,C-5,C-10), 134.7 (s; C-1,C-2,C-5,C-10), 134.8 (s; C-1,C-2,C-5,C-10), 136.3 (s; C-2'), 136.4 (s; C-1,C-2,C-5,C-10).

^{15}N -NMR: (50 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 102.0$ (s; N-H).

8.6.14 (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid · Et₂O (BINBAM) (TRE375)



In 40 mL Benzol wurden 180 mg (400 μmol , 1.00 eq) Sulfonsäurechlorid **33** gelöst. Unter Rühren wurde bei 0 °C für etwa 2 h Ammoniakgas eingeleitet. Hierbei fiel ein grauer schlammiger Feststoff aus. Nach vollständigen Umsatz (kontrolliert durch Dünnschichtchromatographie) wurde das Benzol unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde zwei mal säulenchromatographisch gereinigt. Zunächst mit MeCN/ CH_2Cl_2 (1:2) um Spuren von diaminiertem Produkt zu entfernen ($R_F \approx 0.95$) und um das Ammoniumsalz des Produktes in reiner Form zu erhalten. Danach wurde das Produkt **1** in einer zweiten Säule mit salzsaurem Diethylether (1 M HCl) chromatographisch aufgearbeitet um BINBAM in protonierter Form zu erhalten. Herfür wurde das Ammoniaksalz in einer kleinen Menge heißen Ethanols gelöst und auf Kieselgel demobilisiert. Diethylether wurde durch konzentrierte Salzsäure angesäuert, entweder durch sättigen von Diethylether mit HCl Gas oder durch Extraktion von 1 eq konz. HCl mit 10 eq Diethylether und anschließendem Trocknen über MgSO_4 . Weiterhin war es möglich zunächst das diaminierte Produkt mit MeCN/ CH_2Cl_2 (1:2) zu eluieren und anschließend das Lösemittel der Säule zu wechseln um BINBAM ohne Isolierung des Salzes in einer Säule zu erhalten. Nach Eluieren des Produktes mit saurem Et₂O, kristallisierte BINBAM **1** mit 1 eq Et₂O beim verdampfen des Lösemittels bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach Trocknen des Produktes **1** bei 20 mbar konnten 150 mg (91 %, 360 μmol) der Zielverbindung isoliert werden.

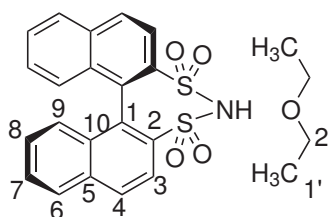
Ausbeute: 150 mg, 91 %, 360 μmol

Habitus: gelber Schaum

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}_2$

Molare Masse: 469.57 g/mol

Elementar-analyse:	Gefunden C: 61.39 %, H: 4.94 %, N: 2.98 % Berechnet C: 61.07 %, H: 4.97 %, N: 2.90 %
Schmelzpunkt:	113.2 °C
Opt. Rotation:	($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = -185.5^\circ$ (THF)
ESI-ES MS: (neg., charakt.)	$m/z = 393.9$ (A^-).
ESI HRMS: (neg.)	$m/z = 394.02075 \pm 0.0002$ (berechnet 394.0203)
FT-IR: (charakt.)	(ATR) $\nu = 2971$ (w), 1582 (w), 1337 (s), 1178 (s), 1135 (s), 1117 (s), 948 (w), 816 (s), 747 (m), 697 (w), 671 (m), 654 (m), 616 (m).

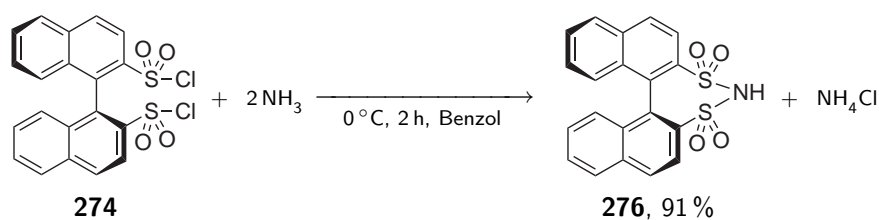


$^1\text{H-NMR}$:	(600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 1.07$ (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 6H; H-1'), 3.46 (q; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 4H; H-2'), 7.02 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.3$ Hz; 2H; H-9), 7.32 (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 2H; H-8), 7.58 (t; $^3J_{\text{H,H}}=6.3$ Hz; 2H; H-7), 8.01 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.6$ Hz; 2H; H-3), 8.10 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.6$ Hz; 2H; H-6), 8.16 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.6$ Hz; 2H; H-4), 10.92 (bs; 1H; N-H).
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:	(75 MHz, CDCl_3 - d_1) $\delta = 15.2$ (s; C-1'), 64.9 (s; C-2'), 122.6 (s; C-3), 126.8 (s; C-8), 127.1 (s; C-7), 127.4 (s; C-9), 128.4 (s; C-6), 128.7 (s; C-4), 131.5 (s; C-1), 132.4 (s; C-5), 133.9 (s; C-10), 140.3 (s; C-2).
Literatur:	W. Farrar, Reactions of some arenesulphonyl chlorides, <i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> 1960 , 1, 3063–3069.

Röntgenstrukturanalyse:

Summenformel	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅ S ₂
Molmasse	469.55 g mol ⁻¹
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	Trigonal, P3 ₂
Abmessungen der Elementarzelle	a = 14.2808(4) Å, α = 90° b = 14.2808(4) Å, β = 90° c = 9.7038(3) Å, γ = 120°
Elementarzellenvolumen	1713.87(9)(6) Å ³
Z	3
Errechnete Dichte	1.365 g cm ⁻³
Absorptionskoeffizient	0.269 mm ⁻¹
F(000)	738
Kristallabmessungen	0.50 x 0.40 x 0.40 mm
Θ-Bereich der Datensammlung	1.65 bis 26.99°
Index-Bereich	-18 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 18, -10 ≤ l ≤ 12
gesammelte Reflexe / unabhängige	8487 / 4740 [R(int) = 0.0322]
Beobachtete Reflexe [I > 2σ(I)]	3912
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / restraints / Parameter	4740 / 1 / 295
Goodness-of-fit für F ²	0.984
R-Indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0919
R-Indices	R1 = 0.0545, wR2 = 0.0960
Restelektronendichte	0.582 und -0.331 e Å ⁻³

8.6.15 (S)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid · Et₂O (BINBAM) (TRE392)



Die Synthese von (*S*)-BINBAM **276** aus (*S*)-Sulfonsäurechlorid **274** erfolgte Anhand der Vorschrift aus Experiment TRE375, S. 263.

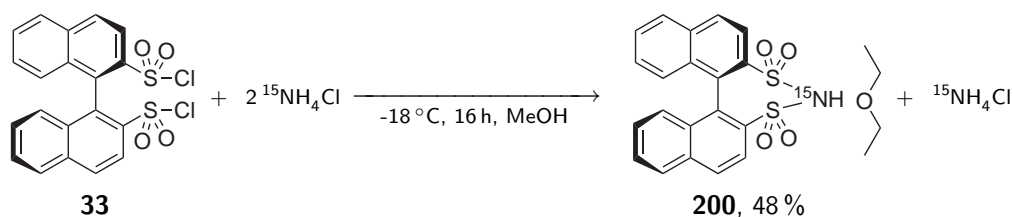
Ausbeute: 150 mg, 91 %, 360 μ mol

Habitus: gelber Schaum

Opt. Rotation: ($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1} = +180.5^\circ$ (THF)

Analytik: Die Analytik ist identisch mit Experiment TRE375, S. 263.

8.6.16 (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-¹⁵N-sulfonimid · Et₂O (¹⁵N-BINBAM) (TRE452)



In 30 mL THF wurden 200 mg (440 μ mol, 1.00 eq) 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonylchlorid **33** gelöst und mit einem Kryostaten auf -15°C gekühlt. In 2.0 mL Methanol wurden 183 mg, (3.40 mmol, 8.00 eq) ¹⁵N-Ammoniumchlorid suspendiert und in einem geschlossenen Gefäß mit Septum mit 185 mg (3.40 mmol, 8.00 eq) Natriummethanolat (30 %gew Lsg. in Methanol) über eine Spritze versetzt. Es wurde bei 0°C für 15 min gerührt und anschließend die Lösung durch einen Spritzenfilter vom NaCl abgetrennt. Die Lösung wurde in einer Dosierpumpe montiert und mit 16 $\mu\text{L}/\text{min}$ in die Reaktionslösung gegeben. Die Reaktion wurde insgesamt 14 h bei -15°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 1 g Kieselgel wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand analog zu Experiment TRE375, 263 über Säulenchromatographie aufgearbeitet. Es konnten insgesamt 100 mg (210 μ mol, 48 %) des Produktes **200** isoliert werden.

Ausbeute: 100 mg, 48 %, 0.21 mmol

Habitus: gelbgrüner Schaum

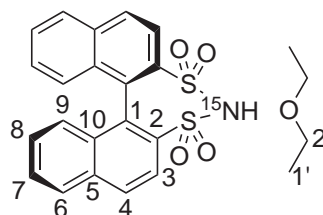
Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4^{15}\text{NO}_4\text{S}_2$

Molare Masse: 470.10 g/mol

Schmelzpunkt: 112 °C

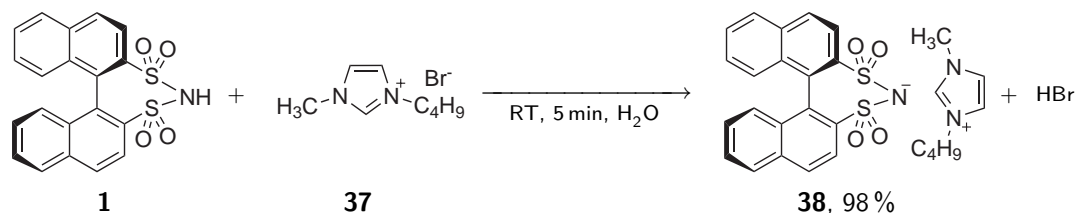
ESI-ES MS: $m/z = 394.9$ (A^-).

(neg., charakt.)



^{15}N -NMR: (50 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 178.4$ (s; N-H).

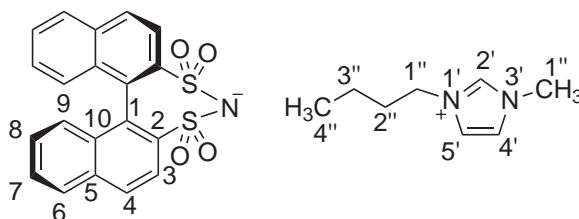
8.6.17 1-Butyl-4-methylimidazolium-*(R)*-1,1'-binaphthyl-2,2'-sulfonimid (TRE416)



Eine frisch hergestellte Lösung aus 700 mg (3.19 mmol, 1.00 eq) 1-Butyl-3-Methylimidazoliumbromid **37** 2 mL bidestilliertem H_2O wurde über 5 eq basischen Ionenaustauscher zum Hydroxid umgesetzt. Zu dieser Lösung wurden 1.50 g (3.19 mmol, 1.00 eq) 1,1'-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid * Et_2O **1** gelöst in 4 mL Methanol gegeben. Bei Kontakt fiel instantan ein farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abgesaugt in 20 ml Methanol heiß gelöst und über 12 h auskristallisieren lassen. Der Rückstand aus der Filtration wurde aus Methanol erneut auskristallisiert. Es konnten 1.67 g (3.13 mmol, 98 %) 1-Methyl-4-Butylimidazolium-*(R)*-1,1-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid [bmim]*(R)*-BINBAM **38** als hexagonale Stäbchen gewonnen werden.

Ausbeute: 1.67 g, 3.13 mmol, 98 %

Habitus:	hexagonale Stäbchen
Summenformel:	$C_{28}H_{27}N_3O_4S_2$
Molare Masse:	533.67 (K^+ : 139.77, A^- : 393.9) g/mol
Elementar-analyse:	Gefunden C: 63.02 %, H: 5.10 %, N: 7.87 % Berechnet C: 62.74 %, H: 5.09 %, N: 7.85 %
Schmelzpunkt:	215 °C
Opt. Rotation:	($\lambda=589$ nm, 1 g/100 mL) $\alpha_D^{20}/^\circ \text{cm}^2 \text{g}^{-1} = -166.6^\circ$ (Acetonitril)
ESI-ES MS: (pos., charakt.)	$m/z = 139.7$ (K^+).
ESI-ES MS: (neg., charakt.)	$m/z = 393.9$ (A^-).
FT-IR: (charakt.)	(ATR) $\nu = 619$ (m), 636 (w), 657 (m), 673 (m), 698 (w), 736 (m), 759 (s), 775 (s), 827 (m), 835 (m), 875 (m), 947 (w), 995 (w), 1022 (m), 1055 (m), 1099 (m), 1128 (s), 1143 (m), 1168 (m), 1253 (m), 1271 (s), 1317 (w), 1502 (w), 1566 (w), 2873 (w), 2931 (w), 2964 (w), 3111 (w), 3172 (w).



¹H-NMR: (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.88 (t; ³*J*_{H,H}=6.3 Hz; 4H; H-4''), 1.24 (sext; ³*J*_{H,H}=6.3 Hz; 2H; H-3''), 1.74 (quint; ³*J*_{H,H}=7.3 Hz; 4H; H-2''), 3.83 (s; 3H; H-1''), 4.13 (s; 3H; H-1''), 7.01 (d; ³*J*_{H,H}=8.4 Hz; 2H; H-9), 7.30 (t; ³*J*_{H,H}=7.6 Hz; 2H; H-8), 7.56 (t; ³*J*_{H,H}=7.6 Hz; 4H; H-7), 7.67 (s; 1H; H-3'/H-4'), 7.73 (s; 1H; H-3'/H-4'), 7.98 (d; ³*J*_{H,H}=8.5 Hz; 1H; H-3), 8.08 (d; ³*J*_{H,H}=7.6 Hz; 4H; H-6), 8.15 (d; ³*J*_{H,H}=8.5 Hz; 2H; H-4), 9.06 (s; 1H; H-2').

¹³C{¹H}-NMR: (75 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ = 13.0 (s; C-4'), 18.7 (s; C-3'), 31.3 (s; C-2'), 35.7 (s; C-1''), 48.5 (s; C-1'), 122.2 (s; C-4',C-5'), 122.6 (s; C-3), 123.5 (s; C-4',C-5'), 126.8 (s; C-8), 127.1 (s; C-7), 127.4 (s; C-9), 128.4 (s; C-6), 128.7 (s; C-4), 131.5 (s; C-1), 132.4 (s; C-5), 133.9 (s; C-10), 136.2 (s; C-2'), 140.7 (s; C-2).

Röntgenstrukturanalyse:

Summenformel	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₄ S ₂
Molmasse	533.65 g mol ⁻¹
Messtemperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallklasse, Raumgruppe	monoklin, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Abmessungen der Elementarzelle	a = 9.8729(6) Å, α = 90° b = 14.9463(10) Å, β = 90° c = 34.964(2) Å, γ = 90°
Elementarzellenvolumen	5159.4(6) Å ³
Z	8
Errechnete Dichte	1.374 g cm ⁻³
Absorptionskoeffizient	0.247 mm ⁻¹
F(000)	2240
Kristallabmessungen	0.4 x 0.20 x 0.20 mm
Θ-Bereich der Datensammlung	1.16 bis 27.00°
Index-Bereich	-12 ≤ h ≤ 11, -19 ≤ k ≤ 17, -43 ≤ l ≤ 44
gesammelte Reflexe / unabhängige	26698 / 10634 [R(int) = 0.0639]
Beobachtete Reflexe [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	5251
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Daten / restraints / Parameter	10634 / 0 / 671
Goodness-of-fit für <i>F</i> ²	0.849

R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]

R1 = 0.0460, wR2 = 0.0944

R-Indices

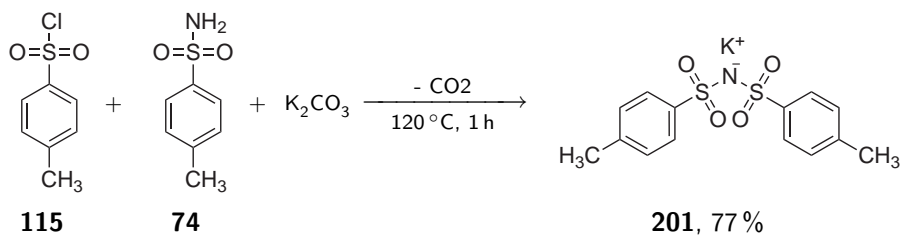
R1 = 0.1265, wR2 = 0.1116

Restelektronendichte

0.302 and -0.342 e Å⁻³

8.6.18 Synthese einer Sulfonylimidreferenz

8.6.19 Kalium-*p*-toluolsulfonylimid (TRE395)



In einem 50 mL Kolben wurden 10.3 g (53.9 mmol, 1.00 eq) *p*-Toluolsulfonylchlorid **115** und 9.20 g (53.9 mmol, 1.00 eq) *p*-Toluolsulfonamid **74** auf 120 °C erhitzt und bei dieser Temperatur in kleinen Portionen insgesamt 7.45 g (54.0 mmol, 1.003 eq) Kaliumcarbonat zugegeben. Unter starkem Aufschäumen entwickelte sich eine zähe Mischung die etwa nach der Hälfte der zugegebenen Carbonatmenge nur mechanisch zu mischen war. Es wurde für etwa 1 h nach vollendeter Zugabe weiter erhitzt und der Rückstand in 800 mL Methanol für 2 h im Rückfluss erhitzt. Hierbei ging das Produkt **74** in Lösung. In der Siedehitze wurde der verbleibende Rückstand abfiltriert. Beim Erkalten der Lösung fiel das Produkt **201** als farbloser Feststoff aus, welcher abfiltriert und anschließend im Vakuum getrocknet wurde. Nach dem Trocknen verblieben 27.9 g (76.8 g, 77 %) von Kalium *p*-Toluolsulfonylimid **201**.

Ausbeute: 27.9 g, 76.8 g, 77 %

Habitus: farblores Pulver

Summenformel: C₁₄H₁₄KNO₄S₂

Molare Masse: 363.0 g/mol

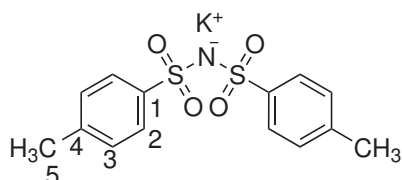
Elementar- Gefunden C: 46.26 %, H: 3.88 %, N: 3.85 %

analyse: Berechnet C: 46.25.07 %, H: 3.91 %, N: 3.77 %

Schmelzpunkt: >300 °C

ESI-ES MS: $m/z = 324.0$ (A^-).
(neg., charakt.)

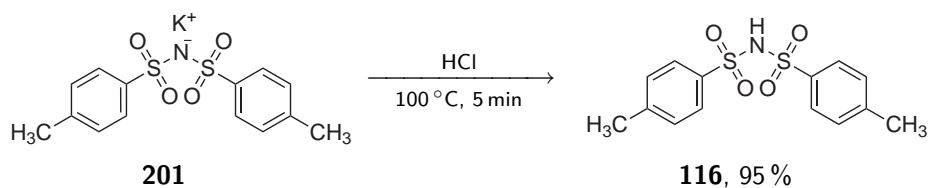
FT-IR: (ATR) $\nu = 615$ (w), 636 (w), 773 (m), 808 (m), 854 (w),
(charakt.) 1018 (s), 1070 (m), 1109 (m), 1128 (m), 1201 (s), 1381 (w),
2976 (w), 3030 (w).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 2.31$ (s; 6H; H-5), 7.14 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 4H; H-2,H-3), 7.52 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 4H; H-2,H-3).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, $\text{DMSO}_3\text{-}d_1$) $\delta = 20.9$ (s; C-5), 126.4 (s; C-1/C-4),
128.5 (s; C-2/C-3), 139.7 (s; C-2/C-3), 144.0 (s; C-1/C-4).

8.6.20 (*p*-Toluolsulfonimid (TRE396))



In siedendem Wasser wurden 4.00 g (11.0 mmol, 1.00 eq) Kalium-*p*-toluolsulfonimid **201** gelöst und in der Siedehitze 2 mL konz. HCl zugegeben. Das Produkt fiel sofort als farbloser Feststoff aus. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und der Feststoff abfiltriert. Nach Trocknen im Vakuum konnten 3.40 g (10.5 mmol, 95 %) des *p*-Toluolsulfonimid **116** isoliert werden.

Ausbeute: 3.40 g, 10.5 mmol, 95 %
Habitus: farbloses Nadeln

Summenformel: $C_{14}H_{15}NO_4S_2$

Molare Masse: 325.04 g/mol

Elementar- Gefunden C: 51.67 %, H: 4.65 %, N: 4.30 %

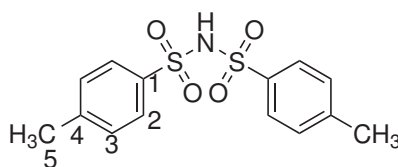
analyse: Berechnet C: 51.54 %, H: 4.68 %, N: 4.19 %

Schmelzpunkt: 172 °C

ESI-ES MS: $m/z = 324.0$ (A^-).

(pos., charakt.)

FT-IR: (ATR) $\nu = 601$ (m), 657 (s), 702 (w), 806 (s), 852 (s), 1014 (w),
(charakt.) 1037 (w), 1082 (m), 1118 (w), 1155 (s), 1294 (w), 1355 (s),
1400 (w), 1446 (w), 1595 (m), 3151 (wb).

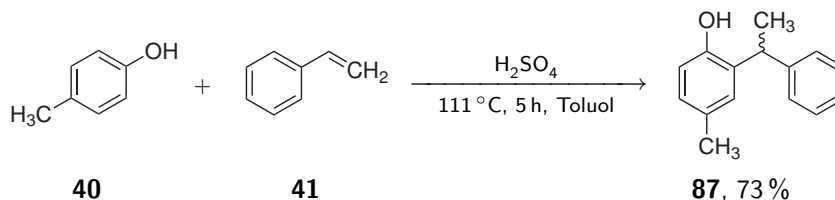


1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 2.34$ (s; 3H; H-5), 7.22 (d;
 $^3J_{H,H}=8.4$ Hz; 2H; H-2/H-3), 7.56 (d; $^3J_{H,H}=8.4$ Hz; 2H; H-
2/H-3), 6.91 (bs; 1H; N-H).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 20.9$ (s; C-5), 126.4 (s; C-1/C-4),
128.5 (s; C-2/C-5), 139.7 (s; C-2/C-5), 144.0 (s; C-1/C-4).

8.7 Brønstedtsäurekatalyse

8.7.1 *rac*-4-Methyl-2-(1-phenylethyl)phenol (TRE391)



In einem 100 mL Dreihalskolben wurden 11.5 g (106 mmol, 1.00 eq) *p*-Cresol **40** und 1.10 mL (2.10 g, 21.3 mmol, 0.20 eq) Schwefelsäure auf 100 °C erhitzt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 6.10 mL (5.50 g, 53.2 mmol, 0.50 eq) Styrol **41** in 42 mL abs. Toluol. Die Reaktion wurde für 4 h bei 100 °C gerührt und nach Abkühlen des Reaktionsgemisches 40 mL Wasser zugegeben. Nach Extraktion mit vier mal je 40 mL Diethylether wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wurde bei 0.5 mbar fraktioniert Destilliert und die Produktfraktion bei 131 °C gesammelt. Es konnten 16.4 g (77.3 mmol, 73 %) des Produktes **87** als farbloses Öl isoliert werden.

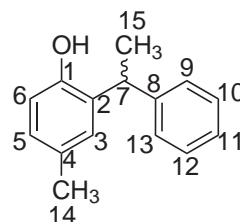
Ausbeute: 16.4 g, 77.3 mmol, 73 %

Habitus: farbloses Öl

Summenformel: C₁₅H₁₆O

Molare Masse: 212.29 g/mol

Siedepunkt: 131 °C, 0.5 mbar

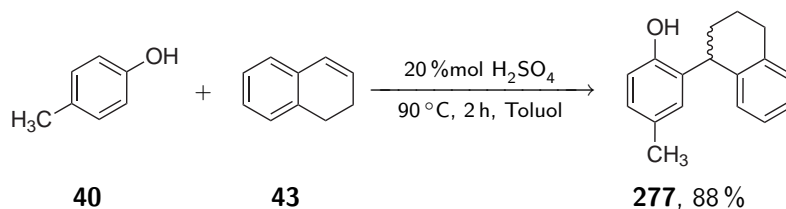


^1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.69 (d; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 3H; H-15), 2.36 (s; 3H; H-14), 4.42 (q; $^3J_{\text{H,H}}=7.2$ Hz; 1H; H-7), 4.62 (bs; 1H; OH), 6.69 (d; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 1H; H-6), 6.98 (dd; $^3J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}}=2.2$ Hz; 1H; H-5), 7.12 (d; $^4J_{\text{H,H}}=2.2$ Hz; 1H; H-3), 7.23-7.41 (m; 5H; H-9,H-10,H-11,H-12,H-13).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (75 MHz, DMSO- d_6) δ = 20.9 (s; C-14), 21.1 (s; C-15), 38.8 (s; C-7), 116.0 (s; C-6), 126.5 (s; C-3/5/9/10/11), 127.6 (s; C-3/5/9/10/11), 128.0 (s; C-3/5/9/10/11), 128.6 (s; C-3/5/9/10/11), 128.8 (s; C-3/5/9/10/11), 130.1 (s; C-2/4), 131.9 (s; C-2/4), 145.6 (s; C-8), 151.1 (s; C-1).

Literatur: A. Berkessel, M. Vennemann, J. Lex, Synthesis and configurational assignment of chiral salicylic aldehydes: Novel building blocks for asymmetric catalysis, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2800–2807.

8.7.2 *rac*-4-Methyl-2-(1-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin)phenol (TRE444)



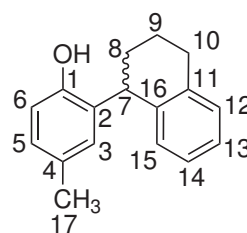
In einem 10 mL Kolben wurden 1.08 g (10.0 mmol, 1.00 eq) *p*-Cresol **40** in 4.00 mL Toluol gelöst und 27 μL (49 mg, 500 μmol , 0.05 eq) Schwefelsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf 90 °C erwärmt und 660 μL (651 mg, 5.00 mmol, 0.50 eq) 1,2-Dihydronaphthalin **43** zugegeben. Nach 120 min bei 90 °C wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gekühlt und 4 mL Wasser zugegeben. Nach Extraktion mit zweimal 10 mL Diethylether wurden die organischen Phasen unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit. Der so erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt, wonach 2.10 g (8.81 mmol, 88 %) des Produktes **277** als farbloses Öl isoliert werden konnten.

Ausbeute: 2.10 g, 8.81 mmol, 88 %
 Habitus: farbloses Öl

Summenformel: $C_{17}H_{18}O$
 Molare Masse: 238.3 g/mol

Siedepunkt: 131 °C, 0.7 mbar

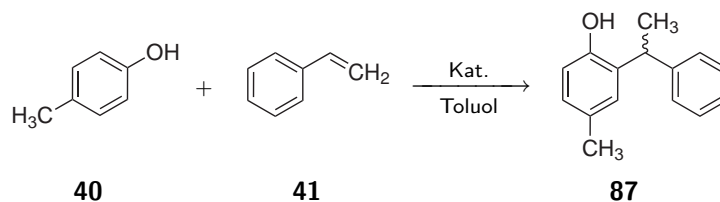
FT-IR: (ATR) $\nu = 630$ (w), 655 (w), 698 (w), 729 (s), 740 (s), 806 (s),
 (charakt.) 1001 (w), 1093 (m), 1186 (m), 1251 (m), 1325 (w), 1417 (w),
 1448 (m), 1489 (m), 1500 (m), 1577 (w), 1608 (w), 2858 (w),
 2927 (w), 3016 (w), 3406 (w), 3520 (bw).



$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 1.70\text{--}2.22$ (m; 4H; H-8, H-9), 2.26 (s; 3H; H-17), 2.80-3.00 (m; 2H; H-10), 3.98-4.77 (m; 1H; OH), 4.25-4.33 (m; 1H; C-7), 6.73 (d; $^4J_{\text{H,H}}=8.1$ Hz; 1H; H-3), 6.77-6.83 (m; 1H; H-12), 6.97-7.02 (m; 2H; H-5, H-13), 7.05-7.15 (m; 1H; H-14), 7.16-7.20 (m; 2H; H-6, H-15),

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3-d_1) $\delta = 20.6$ (s; C-17), 21.8 (s; C-8), 29.9 (s; C-9), 30.8 (s; C-10), 41.2 (s; C-7), 116.2 (s; C-15), 126.2 (s; C-14), 126.4 (s; C-13), 128.0 (s; C-5), 129.3 (s; C-12), 129.4 (s; C-6), 130.0 (s; C-3), 131.3 (s; C-4), 132.4 (s; C-2), 137.5 (s; C-11), 138.2 (s; C-16), 151.1 (s; C-1).

8.7.3 Katalysevorschrift: Hydroarylierung von *p*-Cresol in Toluol (TRE422)



275 μL (212 mg, 1.00 mmol) *n*-Pentadecan und 216 mg (2.00 mmol) *p*-Cresol **40** wurden auf 1 mL Toluol aufgefüllt und so eine Standardlösung (Std. A) hergestellt.

115 μL (104 mg, 1.00 mmol) Styrol **41** wurden auf 1 mL Toluol aufgefüllt und so eine Standardlösung (Std. B) hergestellt.

In einem 2 mL GC Vial wurden 1 μmol Katalysator unter Argon eingewogen und mit 1 mL abs. Toluol versetzt. Hierzu wurden 25 μL der Cresollösung (Std. A) gegeben und die Lösung auf die jeweilige Reaktionstemperatur erwärmt. Bei Erreichen der Temperatur wurden 25 μL der Styrollösung (Std. B) zugegeben. Es wurden Proben von 100 μL genommen, mit einer Suspension von 30 mg Natriumcarbonat in 1 mL DCM gequentscht und filtriert. Die Lösung wurde kurz geschüttelt und anschließend durch einen Membranfilter von Schwebstoffen befreit. Die so erhaltene Lösung wurde mittels GCMS analysiert. Anschließend wurde der Inhalt des GC Vials unter vermindertem Druck vom Lösemittel befreit und der Rückstand mit einem Tropfen Methanol aufgenommen. Die Methanol Lösung wurde auf eine präparative DC-Platte aufgetragen und mit Toluol entwickelt ($R_f=0.30$). Das Produkt wurde vom Kieselgel isoliert, mit 1.50 mL HPLC Laufmittel aufgenommen und der Enantiomerenüberschuss des Produktes **87** mittels HPLC bestimmt.

(Säule OD-H; Hexan/*i*-Pr (98:1), 0.50 mL/min)

S-Enantiomer $\tau_R = 12.3$ min, *R*-Enantiomer $\tau_R = 14.6$ min (R/S Einteilung erfolgte anhand der Retentionszeiten aus Literaturdaten [131].)

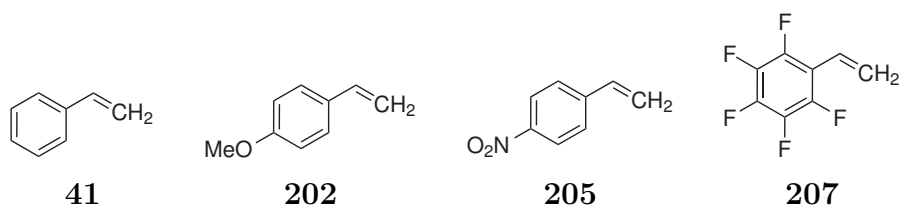
Eine Übersicht der Katalyseexperimente nach dieser Vorschrift findet sich in Tab. 8.105, S. 277 die hierbei verwendeten Styrolerivate sind in Abb. 8.106, S. 277 gelistet.

Tabelle 8.105: Katalyseergebnisse der Brønstedsäuren in Toluol.

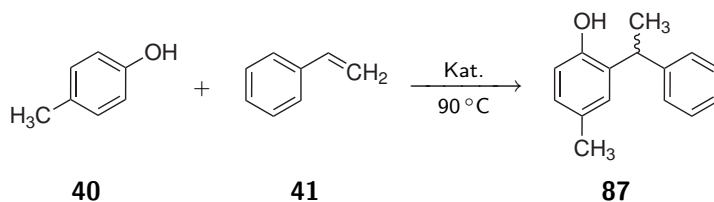
Nr.	Katalysator	Alken	%mol	Zeit	Temp [°C]	Umsatz	Ausb.[%]	ee [%]
1	konz. H ₂ SO ₄	41	5	1 h	40	33 %	0	n.b.
2	konz. H ₂ SO ₄	41	5	2 h	40	44 %	7	rac
3	konz. H ₂ SO ₄	41	5	5 h	40	69 %	20	rac
4	konz. H ₂ SO ₄	41	5	24 h	40	100 %	56	rac

Tabelle 8.105: Katalyseergebnisse der Brønstedtsäuren in Toluol.

Nr.	Katalysator	Alken	%mol	Zeit	Temp [°C]	Umsatz	Ausb.[%]	ee [%]
5	konz. H ₂ SO ₄	41	5	48 h	40	100 %	67	rac
6	konz. H ₂ SO ₄	41	5	8 h	60	100 %	95	rac
7	CF ₃ SO ₃ H	41	5	8 h	60	100 %	96	rac
8	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	41	5	8 h	60	100 %	98	rac
9	(Tos) ₂ NH 116	41	5	8 h	60	72 %	0	n.b.
10	(<i>R</i>)-BINBAM 1	41	5	8 h	60	79 %	0	n.b.
11	kein	41	—	8 h	60	6 %	0	n.b.
12	konz. H ₂ SO ₄	202	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
13	CF ₃ SO ₃ H	202	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
14	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	202	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
15	(<i>R</i>)-BINBAM 1	202	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
16	kein	202	5	8 h	60	88 %	0	n.b.
17	konz. H ₂ SO ₄	205	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
18	CF ₃ SO ₃ H	205	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
19	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	205	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
20	(<i>R</i>)-BINBAM 1	205	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
21	kein	205	5	8 h	60	95 %	0	n.b.
1	konz. H ₂ SO ₄	207	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
2	CF ₃ SO ₃ H	207	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
3	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	207	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
4	(<i>R</i>)-BINBAM 1	207	5	8 h	60	100 %	0	n.b.
5	kein	207	5	8 h	60	100 %	0	n.b.

**Tabelle 8.106:** Übersicht der bei der Hydroarylierung verwendeten Alkene.

8.7.4 Katalysevorschrift: Hydroarylierung von *p*-Cresol in bmim[NTf₂] (Styrol) (TRE435)



Mit einer Analysenwaage wurden 1.08 g (10.0 mmol, 1.00 eq) *p*-Cresol **40** in eine Vorratsflasche eingewogen und anschließend 72.0 g (50.0 mL) bmim[BTA] zugetropft und so eine Standardlösung (Std. A) hergestellt.

In der Glovebox wurden in einem 2 mL GC Vial 1.00 μ mol Katalysator eingewogen und mit 1 mL abs. IL-Lösung (Std. A) versetzt. Es wurde auf 90 °C erwärmt und 22 μ L (0.20 mmol) Styrol **41** durch das Septum mit einer Hammiltonspritze zugegeben. Es wurden Proben von etwa 60 mg entnommen und die exakte Masse durch wiegen der Spritze auf der Analysenwaage bestimmt. Die entnommene Probe wurde mit etwa 1.50 mL einer 0.05 mol/L Diphenylether Lösung in Methanol gelöst und die exakte Menge an Methanollösung ebenfalls gravimetrisch bestimmt. Aus der entnommenen Menge an Probe (ρ bmim[BTA]=1.44 g/mL, 23 °C) und der entnommenen Menge Methanollösung ließ sich die maximale Konzentration der Reaktanden in der Lösung errechnen. Diese wurde anschließend durch einen Membranfilter vom etwaigem Feststoff befreit und die so erhaltene Lösung über *reversed Phase* HPLC analysiert.

(Säule OD-H-C18; MeOH/H₂O (90:10), 0.50 mL/min)

p-Creol τ_R = 5.70 min, Styrol τ_R = 7.80 min, Diphenylether τ_R = 12.3 min, *S*-Enantiomer τ_R = 13.7 min, *R*-Enantiomer τ_R = 15.0 min (R/S Einteilung erfolgte anhand der Retentionszeiten aus Literaturdaten [131].)

Eine Übersicht der Katalyseexperimente nach dieser Vorschrift ist in Tab. 8.107, S. 279 aufgelistet, die verwendeten Katalysatoren sind in Abb. 8.1, S. 279 gezeigt.

	Katalysator	Zeit	Alkenumsatz	Phenolumsatz	Ausb.[%]	ee [%]
1	(CF ₃ SO ₂) ₂ NH	15 h	100 %	51 %	27.9	rac
2	(Tos) ₂ NH 116	15 h	46 %	29 %	39.7	rac
3	(<i>R</i>)-BNPPS* 209	15 h	63 %	51 %	34.6	rac
4	<i>R</i> -BINBAM 1	15 h	100 %	56 %	86.7	rac
5	(<i>R</i>)-TRIP-BNPPS 210	18 h	17 %	21 %	1	rac
6	(<i>R</i>)-m-CF ₃ -Ar-BNPPS 211	18 h	1 %	10 %	19	rac
7	(<i>R</i>)-Ph ₃ Si-BNPPS 212	18 h	38 %	23 %	2	rac

Tabelle 8.107: Katalyseergebnisse der Brønstedtsäuren in bmim[BTA].

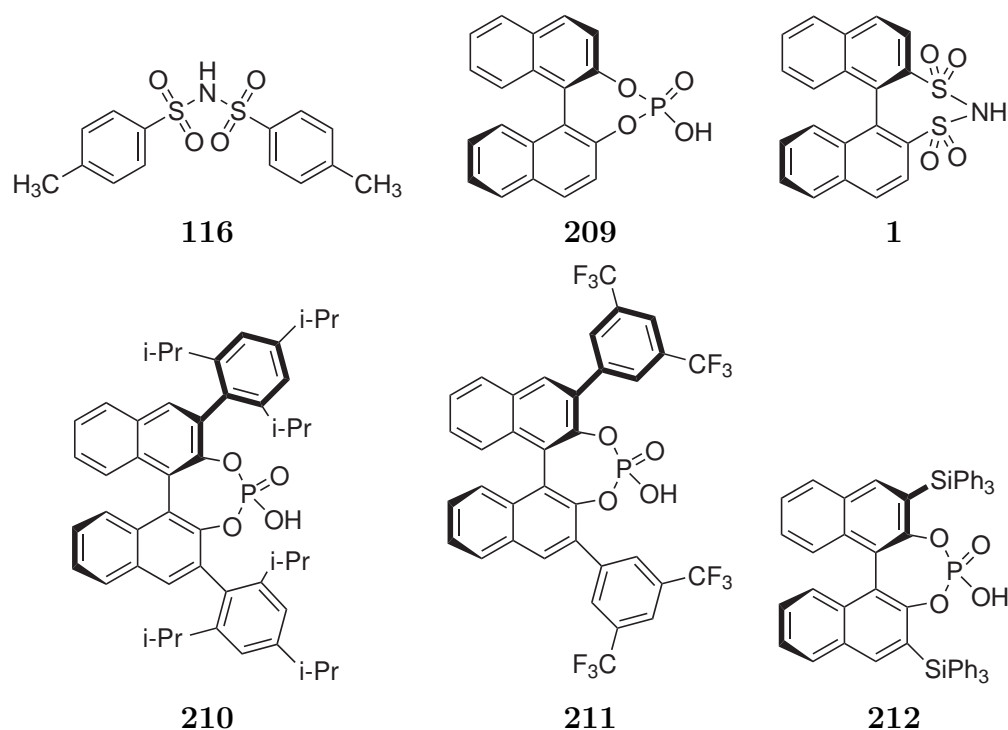
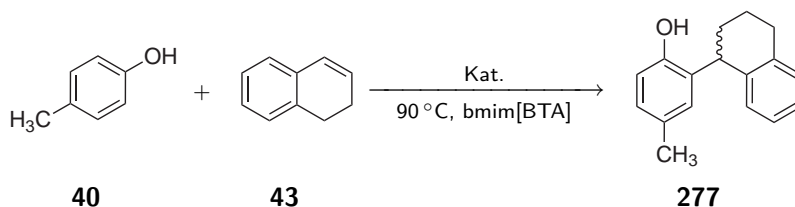


Abbildung 8.1: Verwendete Katalysatoren für die Hydroarylierung in [bmim]BTA.

8.7.5 Katalysevorschrift: Hydroarylierung von *p*-Cresol in bmim[NTf₂] (3,4-Hydronaphthalin) (TRE474)



Mit einer Analysenwaage wurden 1.08 g (10.0 mmol) *p*-Cresol **40** in eine Vorratsflasche eingewogen und anschließend 72.0 g (50,0 mL) bmim[BTA] zugetropft und so eine Standardlösung (Std. A) hergestellt.

In der Glovebox wurden in einem 2 mL GC Vial wurden 1 μ mol Katalysator unter Argon eingewogen und mit 1.00 mL abs. IL-Lösung (Std. A). Es wurde auf 90 °C erwärmt und 26 μ L (200 μ mol, 0.50 eq) 3,4-Hydronaphthalin **43** durch das Septum mit einer Hamiltonspritze zugegeben. Es wurden Proben von etwa 60 mg entnommen und die exakte Masse durch wiegen der Spritze auf der Analysenwaage bestimmt. Die entnommene Probe wurde mit etwa 1.50 mL einer 0.05 mol/L Naphthalin Lösung in Methanol gelöst und die exakte Menge an Methanollösung ebenfalls gravimetrisch bestimmt. Aus der entnommenen Menge an Probe (Dichte bmim[BTA]=1.44g/mL 23 °C) und der entnommenen Menge Methanollösung liess sich die maximale Konzentration der Reaktanden in der Lösung errechnen. Die Reaktionslösung wurde anschliend durch einen Membranfilter von Schwebstoffen befreit und die so erhaltene Lösung über reversed Phase HPLC analysiert.

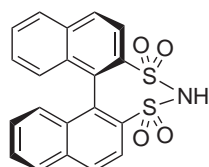
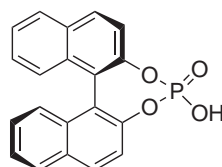
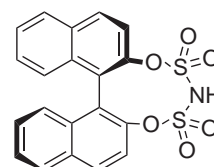
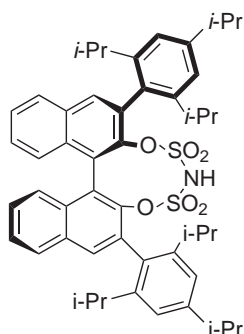
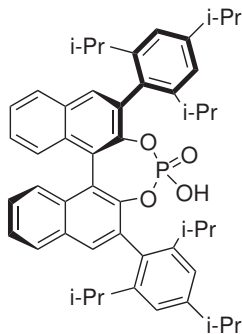
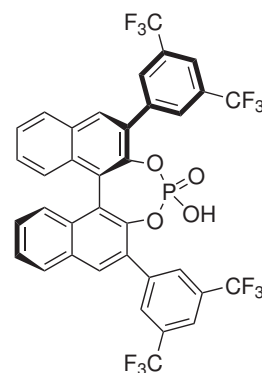
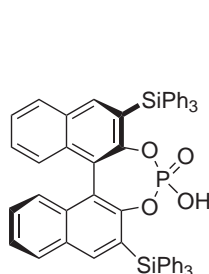
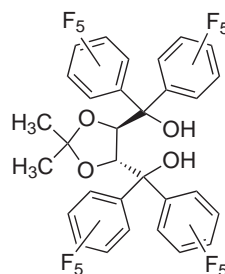
(Säule OD-H-C18; MeOH/H₂O (90:10), 0.50 mL/min)

p-Creol **40** τ_R = 5.70 min, 3,4-Hydronaphthalin **43** τ_R = 12.7 min, Naphthalin τ_R = 16.7 min, *S*-Enantiomer τ_R = 9.10 min, *R*-Enantiomer τ_R = 11.7 min (R/S Einteilung erfolgte anhand der Retentionszeiten aus Literaturdaten [131].)

Eine Übersicht der Katalyseexperimente nach dieser Vorschrift ist in Tab. 8.108, S. 281 aufgelistet, die Abbildungen zu den Katalysatoren sind (Abb. 8.2, S. 281) in aufgeführt.

Tabelle 8.108: Katalyseergebnisse der Hydroarylierung von *p*-Cresol **40** mit 3,4-Hydronaphthalin **43** durch chirale Brønstedtsäuren.

Kat		Alkenumsatz [%]	Ausbeute [%]	[% ee]
1	(<i>R</i>)-BINBAM 1	100	93	rac
2	(<i>R</i>)-BNPPS 209	38	23	rac
3	(<i>R</i>)-BIN-O-BAM 214	100	90	rac
4	(<i>R</i>)-TRIP-BIN-O-BAM 215	6	5	rac
5	(<i>R</i>)-TRIP-BNPPS 210	1	0	n.b.
6	(<i>R</i>)- <i>m</i> -CF ₃ -Ar-BNPPS 211	34	13	rac
7	(<i>R</i>)-Ph ₃ Si-BNPPS 212	1	1	rac
8	(<i>R,R</i>)-C ₆ F ₅ -TEFDOL 216	4	1	rac

(*R*)-BINBAM
1(*R*)-BNPPS
209(*R*)-BIN-O-BAM
214(*R*)-TRIP-BIN-O-BAM
215(*R*)-TRIP-BNPPS
210(*R*)-*m*-CF₃-Ar-BNPPS
211(*R*)-Ph₃Si-BNPPS
212(*R,R*)-C₆F₅-TEFDOL
216**Abbildung 8.2:** Verwendete Katalysatoren bei der Hydroarylierung von *p*-Cresol **40** mit Styrol **41**.

Anhang

9 Glossar

Å	Ångström (10^{-10} m)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ala	Alanin
amu	Atomare Masseneinheit (von engl. Atomic Mass Unit)
[bmim]	1-Butyl-3-methylimidazolium
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CIL	chirale ionische Flüssigkeit (von engl. chiral ionic liquid)
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
ESI-MS	Elektronenspray Ionisation (ESI) mit einem Massenspektrometer (MS)
eq	Äquivalente
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
FT-IR	Fouriertransformations-Infrarotspektrometer
GC-MS	Kopplung von Gas-Chromatographie (GC) mit einem Massenspektrometer (MS)
ges.	gesättigt
h	Stunden
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. high performance liquid chromatography)
HRMS	Hochaufgelöstes Massenspektrum (engl. high resolution mass spectrometry)
IL	ionische Flüssigkeit (von engl. ionic liquid)
ILs	Plural IL: ionische Flüssigkeiten
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl

IR	Infrarotspektroskopie
Lit.	Literatur
Mes	Methansulfonyl-Rest
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minuten
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Kernresonanzspektroskopie (NMR von engl. n uclear m agnetic r esonance)
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
Phe	Phenylalanin
quant	quantitativ
RT	Raumtemperatur
RTIL	bei Raumtemperatur flüssige IL (von engl.: r oom t emperature i onic l iquids)
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
THF	Tetrahydrofuran
Tf	Triflat
Ts	Tosylat
Tf ₂ N [−]	Trifluormethylsulfonimid (veraltet: Bis(trifluormethyl)sulfonamid)
[2228N]	Triethyloctylammonium

Literaturverzeichnis

- [1] M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, BINBAM - A new motif for strong and chiral Brønsted acids, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1, 3693–3697.
- [2] M. Treskow, *Synthese chiraler Anionen für ionische Flüssigkeiten basierend auf Bis(trifluormethansulfon)amid*, Diplomarbeit, Universität zu Köln, **2007**.
- [3] R. Lantzsch, A. Marhold, Lehment, Process of the preparation of sulfonic acids, *Patent: DE2545644* **1977**.
- [4] D. Burns, J. Miller, H. Chan, M. Delaney, Scope and utility of a new soluble copper catalyst [CuBr-LiSPh-LiBr-THF]: A comparison with other copper catalysts in their ability to couple one equivalent of a Grignard reagent with an alkyl sulfonate, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2125–2133.
- [5] E. Corey, K. Cimprich, Enantioselective routes to chiral benzylic thiols, sulfinic esters and sulfonic acids. Illustrated by the 1-phenylethyl series, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4099–4102.
- [6] F. Toulgoat, B. Langlois, M. Medebielle, J. Sanchez, Efficient preparation of new fluorinated lithium and ammonium sulfonimides, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5613–5616.
- [7] W. C. Society, Wildlife conservation society - The deadly dozen: Wildlife diseases in the age of climate change, *IUCN - the International Union for Conservation of Nature*, **2008**.
- [8] D. A. Relman, M. A. Hamburg, E. R. Choffnes, A. Mack, *Global climate change and extreme weather events, understanding the contributions to infectious disease emergence, workshop summary*, Institute of Medicine of the National Academies, The National Academies Press, Washington, D.C, **2008**.
- [9] The Deadly Dozen - Eine Kurzzusammenfassung: (Vogel-)Grippe (Oseltamivir, CAS:196618-13-0, chiral), Babesiose (Clindamycin, CAS:18323-44-9, chiral), Cholera (Ciprofloxacin, CAS:85721-33-1), Ebola (Keine wirksame Medikamentation bekannt), Darm- und äußere Parasiten (Thiabendazol, CAS:148-79-8), Borreliose

- (Clarithromycin, CAS:81103-11-9, chiral), Pest (Streptomycin, CAS:57-92-1, chiral), Rote Fluten (Bekämpfung derzeit nicht möglich), Rift-Valley-Fieber (Ribavirin, CAS:36791-04-5, chiral), Schlafkrankheit (Efornithin, CAS:70052-12-9), Tuberkulose (Ethambuzol, CAS:74-55-5, chiral), Gelbfieber (Derzeit keine Behandlung möglich), **2008**.
- [10] FDA'S policy statement for the development of new stereoisomeric drugs, *Chirality* **1992**, *4*, 338–340.
- [11] W. Langenbeck, Über Ähnlichkeiten in der katalytischen Wirkung von Fermenten und von definierten organischen Stoffen, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740–745.
- [12] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592–1594.
- [13] G. Rowland, H. Zhang, E. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. Antilla, Brønsted acid catalyzed imine amidation, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696–15697.
- [14] M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, Phosphorodiamidic acid as a novel structural motif of Brønsted acid catalysts for direct mannich reaction of *N*-acyl imines with 1,3-dicarbonyl compounds, *Synlett* **2006**, *1*, 133–136.
- [15] D. Nakashima, H. Yamamoto, Design of chiral *N*-triflyl phosphoramidate as a strong chiral Brønsted acid and its application to asymmetric Diels-Alder reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
- [16] M. Rüping, W. Ieawsuwan, A. Antonchick, B. Nachtsheim, Chiral Brønsted acids in the catalytic asymmetric Nazarov cyclization - The first enantioselective organocatalytic electrocyclic reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097–2100, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143–2146.
- [17] P. Wasserscheid, W. Keim, Ionic liquids - New solutions for transition metal catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3773–3789, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *112*, 3926–3945.
- [18] P. Wasserscheid, Ionische Flüssigkeiten, *Chem. unserer Zeit* **2003**, 52–63.
- [19] P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

- [20] D. Bankmann, *Untersuchungen zur Reaktivität imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten*, Doktorarbeit, Universität zu Köln, **2007**.
- [21] T. Welton, Ionic liquids in catalysis, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459–2477.
- [22] J. Dupont, R. de Souza, P. Suarez, Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667–3691.
- [23] D. Zhao, M. Wu, Y. Kou, E. Min, Ionic liquids: applications in catalysis, *Catal. Today* **2002**, *74*, 157–189.
- [24] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**.
- [25] D. Parker, NMR Determination of enantiomeric purity, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457.
- [26] D. Seebach, H. Oei, Mechanism of electrochemical pinacolization - The first asymmetric synthesis in a chiral medium, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 634–636, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 629–630.
- [27] L. Verbit, T. Halbert, R. Patterson, Asymmetric decarboxylation of ethylphenylmalonic acid in a cholesteric liquid-crystal solvent, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1649–1650.
- [28] F. Furia, G. Modena, R. Curci, Chiral solvent-induced asymmetric synthesis of sulphoxides in the metal-catalysed oxidation of sulphides by *t*-butyl hydroperoxide., *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4637–4638.
- [29] W. Laarhoven, T. Cuppen, Chiral solvent-induced asymmetric synthesis - photosynthesis of optically enriched hexahelicene, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *1*, 47–47.
- [30] W. Laarhoven, T. Cuppen, Chiral solvent-induced asymmetric synthesis. 2. Photosynthesis of optically enriched hexahelices, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, *1*, 315–318.
- [31] C. Baudequin, D. Bregeon, J. Levillain, F. Guillen, J. Plaquevent, A. Gaumont, Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3921–3945.
- [32] O. Ulbert, A. Szarka, S. Halasi, B. Somogyi, K. Belafi-Bako, L. Gubicza, Action of *Candida rugosa* lipase in carvone isomers as solvents, *Biotechnology Techniques* **1999**, *13*, 299–302.

- [33] S. Hüttenhain, Asymmetric induction from ethyl lactate in the reduction of acetophenone to phenylethanol, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 175–180.
- [34] S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J. Cheng, Functionalized chiral ionic liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for Michael addition to nitroolefins, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093–3097, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3165–3196.
- [35] S. Handy, Greener solvents: Room temperature ionic liquids from biorenewable sources, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *9*, 2938–2944.
- [36] J. Ding, D. W. Armstrong, Chiral ionic liquids: synthesis and applications, *Chirality* **2005**, *17*, 281–292.
- [37] J. Durand, E. Teuma, M. Goez, Ionic liquids as a medium for enantioselective catalysis, *C. R. Chim.* **2007**, *10*, 152–177.
- [38] B. Ni, S. Garre, A. Headley, Design and synthesis of fused-ring chiral ionic liquids from amino acid derivatives, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1999–2002.
- [39] R. Gausepohl, P. Buskens, J. Kleinen, A. Bruckmann, C. W. Lehmann, J. Klankermayer, W. Leitner, Highly enantioselective Aza-Baylis-Hillman reaction in a chiral reaction medium, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689–3692, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3772–3775.
- [40] M. Kawamura, S. Kobayashi, Lithium perchlorate-accelerated Baylis-Hillman reactions, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539–1542.
- [41] A. Kutt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Soovali, V. Vlasov, L. Yagupolskii, I. Koppel, A comprehensive self-consistent spectrophotometric acidity scale of neutral Brønsted acids in acetonitrile, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2829–2838.
- [42] D. Farcasiu, A. Ghenciu, Determination of acidity functions and acid strengths by C-13 NMR, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *29*, 129–168.
- [43] T. Robert, L. Magna, H. Olivier-Bourbigou, B. Gilbert, A comparison of the acidity levels in room-temperature ionic liquids, *J. Electrochem. Soc.* **2009**, *156*, F115–F121.
- [44] H. Olivier-Bourbigou, B. Gilbert, Acidity in ionic liquids: from the determination of an acidity scale to the application in catalytic reactions, in *Conference on ionic liquid 3, Cairns (Australia)*, **2009**.

- [45] A. V. Mudring, A. Babai, S. Arenz, and R. Giernoth, The noncoordinating anion Tf_2N^- coordinates to Yb^{2+} : A structurally characterized Tf_2N^- complex from the ionic liquid [mppyr][Tf_2N], *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5485–5488, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5621–5624.
- [46] T. Akiyama, Stronger Brønsted acids, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [47] T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid derived from TADDOL, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523–1526.
- [48] J. Kischel, I. Jovel, K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, A convenient FeCl_3 -catalyzed hydroarylation of styrenes, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 19–22.
- [49] H. Kehe, Method of preparing aralkylated phenolic compounds, *Patent: US2714120* **1955**.
- [50] A. Berkessel, M. Vennemann, J. Lex, Synthesis and configurational assignment of chiral salicylic aldehydes: Novel building blocks for asymmetric catalysis, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2800–2807.
- [51] F. Yamada, T. Nishiyama, Y. Suzuura, T. Yamamura, Benzylphenol derivatives as antioxidants for autoxidation of Tetralin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 115–119.
- [52] N. P. Buu-Hoï, H. Le Bihan, F. Binon, Condensation of phenols and naphthols with styrene, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 243–248.
- [53] A. Strecker, Über eine neue Bildungsweise und die Constitution der Sulfosäuren, *Ann. Chem. Pharm.* **1868**, *148*, 90.
- [54] K. Bender, Über eine neue Bildungsweise der Sulfoäthylsäure und Disulfoäthylensäure, *Ann. Chem. Pharm.* **1868**, *148*, 96–100.
- [55] D. Johnson, The action of chlorine on thiocyanates, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2548–2550.
- [56] D. Enders, N. Vignola, O. Berner, W. Harnying, Efficient asymmetric synthesis of alpha-alkylated benzylic methyl sulfonates, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3231–3243.
- [57] J. Harvey, J. Jover, G. Lloyd-Jones, J. Moseley, P. Murray, J. Renny, The Newman-Kwart rearrangement of *O*-aryl thiocarbamates: Substantial reduction in reaction temperatures through palladium catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7612–7615, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7748–7751.

- [58] A. Haas, M. Lieb, Y. Zhang, Electrophilic reactions of trihalogenomethanesulfonyl acetates and trifluoroacetates, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 297–310.
- [59] J. Shaw, Preparation of thiophenols from unactivated aryl chlorides and sodium alkanethiolates in *N*-methyl-2-pyrrolidone, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3728–3729.
- [60] M. Fernandez-Rodriguez, Q. Shen, J. Hartwig, Highly efficient and functional-group-tolerant catalysts for the palladium-catalyzed coupling of aryl chlorides with thiols, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *12*, 7782–7796.
- [61] H. Gilman, L. Fullhart, Some substituted beta-hydroxyethyl sulfides, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1478–1481.
- [62] J. Charmant, A. Dyke, G. Lloyd-Jones, The anionic thia-Fries rearrangement of aryl triflates, *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 380–381.
- [63] G. Lloyd-Jones, J. Moseley, J. Renny, Mechanism and application of the Newman-Kwart O \rightarrow S rearrangement of *O*-aryl thiocarbamates, *Synthesis* **2008**, *1*, 661–689.
- [64] S. Alexander, V. Ladislaus, Über die (thermische) Umlagerung von Thion-Kohlensäure-estern in Thiol-kohlensäure-ester, *Chem. Ber.* **1930**, *1*, 178–180.
- [65] S. Krishnamurthy, D. Aimino, Rapid and selective reduction of functionalized aromatic disulfides with lithium tri-*tert*-butoxyaluminumhydride - A remarkable steric and electronic control - comparison of various hydride reagents, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4458–4462.
- [66] H. Alkazimi, D. Tarbell, D. Plant, A study of the Schönberg rearrangement of diaryl thioncarbonates to diaryl thiolcarbonates, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2479–2482.
- [67] A. W. Chapman, Imino-aryl ethers. Part V. The effect of substitution on the velocity of molecular rearrangement, *J. Chem. Soc.* **1927**, *1*, 1743 – 1751.
- [68] D. Powers, D. Tarbell, The Schönberg rearrangement - kinetics of the rearrangement of bis-(4-chlorophenyl) thioncarbonate to the thiolcarbonate, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 70–71.
- [69] D. Villemin, M. Hachemi, M. Lalaoui, Potassium fluoride on alumina: Synthesis of *O*-aryl *N,N*-dimethylthiocarbamates and their rearrangement into *S*-aryl *N,N*-dimethylthiocarbamates under microwave irradiation, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2461–2471.

- [70] M. Newman, H. Karnes, Conversion of phenols to thiophenols via dialkylthiocarbamates, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3980–3984.
- [71] M. L. Wolfrom, J. V. Karabinos, Carbonyl reduction by thioacetal hydrogenolysis, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 909.
- [72] C. Reichardt, M. Eschner, Pyridinium *N*-phenoxide betaines and their application for the characterization of solvent polarities. 18. Synthesis and UV-Vis spectroscopic properties of a negatively solvatochromic pyridinium *N*-thiophenoxide betaine dye, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1*, 1003–1012.
- [73] A. Wagenaar, J. Engberts, Conversion of sterically hindered phenols into the corresponding *N,N*-dimethylarenesulfonamides via the Newman-Kwart rearrangement, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1982**, *101*, 91–94.
- [74] T. Toshiyuki. S. Junchi, Process for the preparation of substituted benzenesulfonyl chloride, *Patent: EP0138139* **1985**.
- [75] A. Nishiguchi, K. Maeda, S. Miki, Sulfonyl chloride formation from thiol derivatives by *N*-chlorosuccinimide mediated oxidation, *Synthesis* **2006**, *24*, 4131–4134.
- [76] K. Fukumoto, H. Ohno, Design and synthesis of hydrophobic and chiral anions from amino acids as precursor for functional ionic liquids, *Chem. Commun.* **2006**, *1*, 3081–3083.
- [77] K. Fukumoto, H. Ohno, LCST-Type phase changes of a mixture of water and ionic liquids derived from amino acids, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1852–1855, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1884–1887.
- [78] J. King, J. Lam, S. Skonieczny, Organic sulfur mechanisms. 35. Mechanisms of hydrolysis and related nucleophilic displacement-reactions of alkanesulfonyl chlorides - Ph-dependence and the mechanism of hydration of sulfenes, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1743–1749.
- [79] J. Foropoulos, D. Desmarteau, Synthesis, properties and reactions of Bis((trifluoromethyl)sulfonyl) imide, (CF₃SO₂)₂NH, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3720–3723.
- [80] M. Earle, P. McCormac, K. Seddon, Diels-Alder reactions in ionic liquids - A safe recyclable alternative to lithium perchlorate-diethyl ether mixtures, *Green Chem.* **1999**, *1*, 23–25.

- [81] P. Wasserscheid, A. Bösmann, C. Bolm, Synthesis and properties of ionic liquids derived from the 'chiral pool', *Chem. Commun.* **2002**, 200–201.
- [82] G. Tao, L. He, N. Sun, Y. Kou, New generation ionic liquids: cations derived from amino acids, *Chem. Commun.* **2005**, 3562–3564.
- [83] B. Pegot, G. Vo-Thanh, D. Gori, A. Loupy, First application of chiral ionic liquids in asymmetric Baylis-Hillman reaction, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6425–6428.
- [84] M. Machado, R. Dorta, Synthesis and characterization of chiral imidazolium salts, *Synthesis* **2005**, 2473–2475.
- [85] L. Branco, P. Gois, N. Lourenco, V. Kurteva, C. Afonso, Simple transformation of crystalline chiral natural anions to liquid medium and their use to induce chirality, *Chem. Commun.* **2006**, 2371–2372.
- [86] K. Fukumoto, M. Yoshizawa, H. Ohno, Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2398–2399.
- [87] M. Armand, Y. Choquette, M. Gauthier, C. Michot, Salts of perfluorinated amides and their uses as ionic conductive materials, *Patent: EP0850920 (A2)* **1998**.
- [88] W. Farrar, Reactions of some arenesulphonyl chlorides, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1960**, 1, 3063–3069.
- [89] W. Voss, E. Blanke., Über die Ester der schwefligen Säure., *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 485, 258–283.
- [90] H. Becker, W. Berger, G. Domscke, Organikum, organisch chemisches Grundpraktikum, *Dt. Verl. der Wiss.* **1993**, 19. Auflage.
- [91] D. Roberts, Neighboring methoxy group effect in solvolysis reactions of cyclopentyl and cyclohexyl p-toluenesulfonates, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1857–1859.
- [92] H. J. Barber, S. Smiles, Cyclic disulphides derived from diphenyl, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1, 1141–1149.
- [93] L. Gattermann, Verfahren zur Isolierung aromatischer Sulfosäuren, *Chem. Ber.* **1891**, 1, 2121–2122.
- [94] U. Bandarage, J. Simpson, R. Smith, R. Weavers, Conformational polymorphism and thermorearrangement of 2,2'-bis-o-(N,N-dimethylthiocarbamate)-1,1'-binaphthalene - A facile synthesis of 1,1'-binaphthalene-2,2'-dithiol, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3463–3472.

- [95] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, M. Arinobe, K. Ishihara, Pyridinium 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonates as highly effective chiral Brønsted acid-base combined salt catalysts for enantioselective Mannich-Type reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860.
- [96] P. Ishihara, Optimierung der Newman-Kwart Umlagerung, *Persönliche Mitteilung* **2009**, .
- [97] Mein ganz besonderer Dank gilt Dipl. Chem. David Müller, welcher freundlicherweise diese Binolphosphorsäurederivate zur Verfügung stellte.
- [98] E. Leitterstorf, *Neue Liganden mit DACH-Rückrat für die Titan-katalysierte Asymmetrische Epoxidierung*, Doktorarbeit, Universität zu Köln, **2009**.
- [99] P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, Bifunctional activation and racemization in the catalytic asymmetric aza-Baylis-Hillman reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762–16763.
- [100] A. Hille, *Chirale Ionische Flüssigkeiten in der homogenen Katalyse*, Doktorarbeit, Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, RWTH Aachen University, **2009**.
- [101] S. Kawahara, A. Nakano, T. Esumi, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, beta-isocupreidine-catalyzed asymmetric Baylis-Hillman reaction of imines, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103–3105.
- [102] K. Matsui, S. Takizawa, H. Sasai, Bifunctional organocatalysts for enantioselective aza-Morita-Baylis-Hillman reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681.
- [103] K. Matsui, K. Tanaka, A. Horii, S. Takizawa, H. Sasai, Conformational lock in a Brønsted acid-Lewis base organocatalyst for the aza-Morita-Baylis-Hillman reaction, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578–583.
- [104] M. Shi, L. Chen, Chiral phosphine Lewis base catalyzed asymmetric aza-Baylis-Hillman reaction of *N*-sulfonated imines with methyl vinyl ketone and phenyl acrylate, *Chem. Commun.* **2003**, *1*, 1310–1311.
- [105] M. Shi, L. Chen, C. Li, Chiral phosphine lewis bases catalyzed asymmetric aza-Baylis-Hiliman reaction of *N*-sulfonated imines with activated olefins, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3790–3800.
- [106] I. Raheem, E. Jacobsen, Highly enantioselective aza-Baylis-Hillman reactions catalyzed by chiral thiourea derivatives, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701–1708.

- [107] Bayer Farbenfabriken, Verfahren zur Darstellung von Mehtionsäurechlorid, *Patent: DE171935* **1906**.
- [108] A. Egorov, A. Anisimov, Optical-activity retention in the reaction of magnesium with (+)-*R*-1-chloro-1-phenylethane, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *479*, 197–198.
- [109] F. Cafieri, E. Fattorusso, O. Tagliatela-Scafati, Novel betaines from the marine sponge *Agelas dispar*, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1171–1173.
- [110] E. B. Evans, E. E. Mabbott, E. E. Turner, The interaction of alkali sulphites with some halogeno-compounds, and the optical resolution of phenylpropanesulphonic acid, *J. Chem. Soc.* **1927**, *1*, 1159 – 1168.
- [111] J. Blanco, O. Caamano, F. Fernandez, G. Gomez, C. Lopez, A useful synthesis of chiral sulfonyl cyanides - (1*S*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanesulfonyl cyanide, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 749–752.
- [112] Herrn Rainer Stürmer (BASF AG, Ludwigshafen) gilt mein besonderer Dank für die großzügige Spende von chiralen Alkoholen und Epoxiden, ohne die dieses Kapitel wahrscheinlich nicht entstanden wäre.
- [113] H. Schneider, V. Hoppen, C-13 Nuclear magnetic-resonance substituent-induced shieldings and conformational equilibria in cyclohexanes, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3866–3873.
- [114] H. Niederpruem, D. Neussdoerfer, Bisperfluoralkansulfonsäuren sowie Verfahren zu ihrer Herstellung, *Patent: DE2239817A1* **1974**.
- [115] U. Schollkopf, A. Lerch, J. Paust, Alpha-eliminierungen bei Alkalimetallorganischen Verbindungen. 2. Synthese von Phenoxycyclopropanen aus Phenoxycarben und Olefinen, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2266–2280.
- [116] P. Sher, A. Mathur, L. Fisher, G. Wu, S. Skwish, I. Michel, S. Seiler, K. Dickinson, Carboxyl-promoted enhancement of selectivity for the beta(3) adrenergic receptor. Negative charge of the sulfonic acid BMS-187413 introduces beta(3) binding selectivity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1583–1588.
- [117] W. Armarego, E. Turner, diaryl-2-2'-disulphonic acids and related compounds. 3. Optical activity and optical stability in the 1-1'-dinaphthyl series, *J. Chem. Soc.* **1957**, *1*, 13–22.
- [118] H. Cristau, P. Cellier, S. Hamada, J. Spindler, M. Taillefer, A general and mild Ullmann-type synthesis of diaryl ethers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 913–916.

- [119] D. Fabbri, G. Delogu, O. Delucchi, Preparation of enantiomerically pure 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol and 1,1'-binaphthalene-2,2'-dithiol, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1748–1750.
- [120] P. W. Atkins, *Physikalische Chemie, 3. Auflage, Kapitel 25.1.5: Die Temperaturabhängigkeit von Reaktionsgeschwindigkeiten*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [121] P. Garcia-Garcia, F. Lay, P. Garcia-Garcia, C. Rabalakos, B. List, A powerful chiral counteranion motif for asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4427–4430.
- [122] D. Morrison, S. Riegel, W. Piers, M. Parvez, R. McDonald, 2,2'-disubstituted F-12 binaphthyl derivatives: stannanes, boranes, and (R)-F₁₂BINOL, *Chem. Commun.* **2006**, 2875–2877.
- [123] I. Leito, I. Kaljurand, I. Koppel, L. Yagupolskii, V. Vlasov, Spectrophotometric acidity scale of strong neutral Brønsted acids in acetonitrile, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7868–7874.
- [124] M. Shi, Y. Xu, Lewis base effects in the Baylis-Hillman reaction of imines with methyl vinyl ketone, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *1*, 696–701.
- [125] J. Silhanek, M. Zbirovsky, Reaction of dichloromethanesulfinate with alkalies - Role of chlorosulfene as an intermediate, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 524–528.
- [126] W. Truce, D. Abraham, P. Son, Reactions of sulfenes with ketene acetals and ketene amins, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 990–997.
- [127] C. Werner, A. Kanschik-Conradsen, M. Hoffmeister, H. Heuduk, T. Scholten, Low pressure process for the preparation of methanedisulfonic acid alkali metal salts, *Patent: US2006/0155142 A1* **2006**.
- [128] G. H. G. Schroeter, Über die Methionsäure, *Chem. Ber.* **1905**, *78*, 3389–3393.
- [129] S. Lochynski, J. Kuldo, B. Frackowiak, J. Holband, G. Wojcik, Stereochemistry of terpene derivatives. Part 2: Synthesis of new chiral amino acids with potential neuroactivity, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1295–1302.
- [130] Kreighbawe, F. Grunwald, E. Harrison, J. Labudde, A. Larsen, Preparation and antibacterial activity of some sulfanilamidodiazines bearing N-alkylalkanesulfonamido group, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 247–251.

- [131] A. Vetter, *Dreizählige Liganden in der Katalyse - Nickelkatalysierte Iminreduktion und vanadiumkatalysierte Sulfoxidation*, Doktorarbeit, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, **1998**.

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Beiträge zu Synthese, Anwendung und Recycling von chiralen Sulfonamiden und Imiden entwickelt.

Es wurde gezeigt, wie sich aus terminalen Halogenalkanen mittels Natriumsulfit Sulfonsäuren darstellen lassen und es konnte ein neues Verfahren zur Herstellung chiraler Sulfonsäuren, ausgehend von chiralen Alkoholen, entwickelt werden. Ferner wurde gezeigt, wie sich aliphatische Sulfonsäuren durch Einführung einer Benzylschutzgruppe, unabhängig von ihrer Struktur, selektiv und in hoher Ausbeute in Sulfonylimide überführen lassen.

In dieser Arbeit wurde die Synthese der chiralen Brønstedtsäure (*R*)-Binaphthyl-2,2'-sulfonimid (**BINBAM**) und eine Methode zu dessen Recycling aus Reaktionslösungen vorgestellt. In der ionischen Flüssigkeit [bmim]Tf₂N wurde am Beispiel von *p*-Kresol die Hydroarylierung von Styrol und 1,2-Dihydronaphthalin durch Katalyse mit (*R*)-BINBAM gezeigt. Es konnten keine Enantiomerenüberschüsse, dafür jedoch erstmalig die Aktivierung einer benzyllischen, nicht konjugierten Doppelbindung durch eine chirale Brønstedtsäure gezeigt werden. In einer Aza-Baylis-Hillman-Reaktion wurde die Anwendung chiraler ionischer Flüssigkeiten getestet und mit dem Brønstedtsäureadditiv *N*-Triflylphenylalanin eine Ausbeute von 87 % bei 31 % *ee* erreicht.

Abstract

This thesis describes the synthesis, application and recycling of chiral sulfonamides and imides.

Within this work, the synthesis of sulfonic acids was demonstrated by the reaction of sodium sulfite with terminal alkylhalides. Furthermore, a new synthesis of chiral sulfonic acid, starting from chiral alcohols, was established. The conversion of sulfonic acid chlorides, independently of their alkylresidue, to sulfonylimides was achieved in high purities and excellent yields by introducing a benzyl protective group.

The synthesis and recycling of the chiral Brønsted acid (*R*)-Binaphthyl-2,2'-sulfonimide (**BINBAM**) was demonstrated as well as the application of this acid in a hydroarylation reaction between *p*-Cresol and styrene or 1,2-Dihydronaphthalene. In this way, the first activation of a benzylic non-conjugated C-C-double bond by a chiral Brønsted acid was shown.

The application of chiral ionic liquids based on amino acids was demonstrated in an Aza-Baylis-Hillman reaction. The chiral Brønsted acid *N*-Triflylphenylalanine was used as an additive and could achieve a yield of 87 % of the product with an enantiomeric excess of 31 %.

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit – einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen –, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie – abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen – noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Privatdozenten Dr. Ralf Giernoth betreut worden.

Köln, den 08.12.2009

.....
(Marcel Treskow)

Bereits erfolgte Teilpublikationen dieser Arbeit

- Synthese von (*R*)-BINBAM
M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, “BINBAM - A New Motif for Strong and Chiral Brønsted Acids”, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 22, 3693–3697.

Persönliche Daten

Name: Marcel Treskow

Geburtsdatum: 22.09.1981

Geburtsort: Köln

Anschrift: Subbelrather Str. 491
50827 Köln

Bildungsweg

August 1988 - Juni 1992 Dietrich-Bonhoeffer-Schule
50259 Pulheim

August 1992 - Juni 1995 Geschwister-Scholl-Gymnasium
50259 Pulheim

August 1996 - Mai 2001 Landrat-Lucas-Gymnasium Leverkusen
51379 Leverkusen

Juni 2001 - Februar 2002 Grundwehrdienst

März 2002 - September 2002 Freiwilliger Wehrdienst

Oktober 2002 - Juli 2007 Studium der Chemie an der Universität zu Köln

Februar 2005 Diplomchemiker-Vorprüfung
November 2006 Diplomchemiker-Hauptprüfung
Dezember 2006 - Juli 2007 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie
der Universität zu Köln unter Anleitung von Herrn
Priv.-Doz. Dr. R. Giernoth
Arbeitsthema: „Synthese chiraler Anionen
für ionische Flüssigkeiten basierend auf
Bis(trifluormethansulfon)amid“

Juli 2007 Diplom in Chemie mit der Gesamtnote „sehr gut“

Juli 2007 - Dezember 2009 Dissertation am Institut für Organische Chemie
der Universität zu Köln unter Anleitung von Herrn
Priv.-Doz. Dr. R. Giernoth
Arbeitsthema: „Synthese und Anwendung von Sul-
fonimiden“